VERSUCHE ZUM NACHWEIS EINER ZELLULÄREN ALLERGIE BEIM HOCHDRUCK–KRANKEN

Wolfgang Hiller

1972

Aus der Internen Abteilung des Krankenhauses
der Barmherzigen Brüder
Chefarzt: Prof.Dr.med.E.Hiller

und der Bayer.Landesimpfanstalt, München
Direktor: Prof.Dr.med.H.Stickl

Aus der Neurochirurgischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof.Dr.med.F.Marguth

Versuche zum Nachweis einer Zellulären Allergie beim Hochdruck-Kranken.

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt
von
Wolfgang H i l l e r
aus
München
1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med.E.Hiller

Mitberichterstatter: Prof.Dr.med.F.Marguth

Dekan: Prof.Dr.med.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.Juni 1972

UNIV. LEIDEN BIBL.

Inhaltsverzeichnis über das Thema der Dissertation:

Versuche zum Nachweis einer zellulären Allergie beim Hochdruckkranken.

E i n l e i t u n g .

I. Theoretischer Teil

a) Allgemeiner Hinweis auf das Problem des Hochdrucks
b) Hinweis auf Verhältnisse bei Komplikationen beim Hypertonus durch einen Diabetes mell.
c) Die Bedeutung des lockeren Bindegewebes beim Sklerosegeschehen
d) Immunologische Wirkung von Stoffen aus chronischen Entzündungsherden
e) Ätiologische Momente beim Hochdruck in Bezug auf die Streptokokkengenese
f) Die 4 Stadien der allergischen Reaktion nach Coombs

II. Problemstellung in Hinblick auf die Untersuchungsergebnisse des Antikörpernachweises gegen Streptokokken- und Tonsillengewebe bei Hirnaneurysmen. Studium der Cytolyse als Maß der klinischen Sensibilisierung gegen Strepto-, Tonsillen- und Nieren-Antigen bei Gefäßkranken vom Typ des fixierten Hypertonus ohne und mit Diabetes mell.

III. Experimenteller Teil (Vorversuche)

1) a. Besprechung der Methode der Lympho-Leuko-Cytolyse nach Stickl und Engelhard
b. Besprechung der Herstellung des Tonsillen-, Strepto- und Nieren-Antigens
c. Methode zur Gewinnung der Lympho-Leukocyten

d. Ausschluß von Fehlerquellen bei der Herstellung der Antigene
Einfluß von Zeitfaktoren
Ausschluß von cytotoxisch wirkenden lysierenden Fermenten

e. Das Bild der im Mikroskop zu beobachtenden Phasen der Cytolyse

f. Kontrolluntersuchungen bei Gesunden

g. Der klinische Wert der Cytolyse als Suchreaktion bei chron. Infekten

h. Der Cytolyseverlauf bei Mehrfachkontrolle

2) Hauptversuch:
Cytolyse gegen Streptokokken-, Tonsillen- und Nierenantigen beim Hochdruckpatienten mit und ohne renaler Beteiligung und bei Hypertonikern mit Diabetes mell.

a. Alterszusammensetzung des Patientengutes

b. Feststellung von 3 verschiedenen Lympho-, Leukocytolysemustern

c. Erklärungsversuche für die verschiedenen Reaktionsgruppen Typ 1, Typ 2, Typ 3

d. Erklärungsversuch des beim Hirnaneurysma beobachteten Spasmus der Hirngefäße

e. Cytolyse und Altersabhängigkeit

f. Cytolyse und Höhe des systolischen Blutdruckes

g. Cytolyse und Höhe des diastolischen Blutdruckes

h. Cytolyse und Ausfall des Antistreptolysintiters

IV. Zusammenfassung der Ergebnisse

V. Klinischer Ausblick

VI. Tabellen 1 - 11 und Sammeltabelle (Gesamtaufstellung)

VII. Literaturverzeichnis

Einleitung

Die vorliegende Arbeit wurde angeregt aufgrund von klinischen Beobachtungen von F.Marguth über Störungen der Gefäßweite bei Patienten mit Hirngefäß-Aneurysma, bei denen sich nicht erklärbare arteriographisch nachweisbare Engerstellungen von Hirngefäßen zeigten.

Es wurde die Meinung geäußert, daß es sich um funktionelle Regulationsstörungen beim blutenden Hirngefäß-Aneurysma handeln würde. Wir fanden jedoch bei einer Gruppe dieser Fälle den auffallenden Befund einer zellulären Allergie gegen Streptokokken und Albumin-Antigen.

Damit erschien interessant, nun grundsätzlich beim Gefäßkranken das Vorhandensein einer Sensibilisierung gegen verschiedene Antigene zu untersuchen. Aus diesem Grund wurden vor allem Patienten der Inneren Klinik mit Hochdruck, Diabetes mell., Patienten mit beiden Erkrankungen und Kontrollgruppen mittels einer besonderen Methode, mit Hilfe der Leuko-Lympho-Zytolyse auf das Vorhandensein einer zellulären Allergie gegen Antigene aus Streptokokken und Gewebseiweiß (Tonsille und Niere) untersucht, um von einem größeren Krankengut aus eventuell Rückschlüsse auf Veränderungen am Hirngefäß-System machen zu können.

I.)
Allgemeines zum Problem des Hochdrucks mit oder ohne Diabetes-Komplikation.

Die Hochdruckkrankheit ist im wahrsten Sinne des Wortes eine Volkskrankheit geworden, in deren Gefolge ein erhöhtes Risiko durch arteriosklerotische Gefäßveränderungen resultiert. Die gefährlichste Folgeerkrankung ist hierbei die Coronarsklerose und der Herzinfarkt, wobei für die Entstehung des Infarktes in 95% der Fälle eben diese Coronarsklerose verantwortlich ist. Nach einer Studie, die seit 1950 in Framingham, USA (Liebegott G.(1) durchgeführt wird, kommt es in Abhängigkeit von der Höhe des systolischen Blutdrucks zur Zunahme der Coronarerkrankungen, während bei Niederdruck die Erkrankungszahl unter der errechneten Wahrscheinlichkeit bleibt. Bereits bei Blutdruckwerten von 140 bis 150 Hg wird die vorberechnete Wahrscheinlichkeitszahl der Erkrankungen erreicht, bei jedem höheren Blutdruck übertreffen in Bezug auf die Morbidität die Krankheitsfälle bereits den Wahrscheinlichkeitsgrad. (Kannel W.B. (2)
Zum Problem des Hochdrucks wurden umfangreiche Untersuchungen angestellt. Es gibt offenbar, außer beim postnephritischen Hochdruck, keinen bestimmten Auslösemechanismus, sondern es muß sich beim Entstehen der Erkrankung um einen Kombinationseffekt der verschiedensten Schädigungen handeln. Nach einer "Synthesetheorie" von Moeller J. (3,4) erbt ein Individuum die Eigenschaft, auf jede mögliche Belastung mit einem Blutdruckanstieg zu reagieren. Interessant ist, daß in bestimmten Hochdruckfamilien ein verstärkter Natriumchlorid-Appetit im Frühstadium beobachtet wird. Neben diese heriditären Faktoren treten umwelts bedingte exogene, wie z.B. berufliche Belastung, psychische Stress, Unzufriedenheit, verhinderte Aggressivität, Hypercholesterinaemie, erhöhte Harnsäure-Werte, Diabetes mellitus hinzu.
Ein Mosaik von endogenen und äußeren Faktoren führen zur Entwicklung eines Hochdrucks in relativ jungen Jahren, für

dessen Auslösung es kein echtes tierexperimentelles Modell gibt. Man schreibt diese Hochdruckformen dem Formenkreis der essentiellen Hypertonien zu.

Gemessen an der Gesamtbevölkerung erkrankten an essentieller Hypertonie 15 - 20% der über 40-Jährigen. (Noelle R.(5) Klinisch von Bedeutung ist die Beobachtung, daß bei Bestehen eines Diabetes das Auftreten einer Hypertension um etwa 50% häufiger beobachtet wird, als dies beim Nichtdiabetiker der Fall ist. Diese Feststellung gilt nach Kuhlmann H. (6) bereits für das mittlere, besonders aber für das höhere Lebensalter. Bereits vor dem Manifestwerden eines Diabetes wird beim Praediabetiker die Hochdruckkrankheit deutlich häufiger gefunden als beim Nichtdiabetiker und auch dem Altersdiabetes geht nach Untersuchungen von Sidney P. (7) eine Hypertonie oftmalig voraus. Da bei weiblichen Diabetikern über 50 Jahre eine Hypertonie häufiger als bei Männern angetroffen wird, ist das Mitwirken innersekretorischer Faktoren nicht auszuschließen.

Aus den genannten Beobachtungen verschiedener Autoren darf man schließen, daß gewisse Konstellationen als zusätzliche Faktoren exogener Art offenbar zur Arteriosklerose und zum Diabetes mell. führen, wobei letzterer als solcher wiederum einen Sklerosefaktor darstellt und aus dieser gegenseitigen Abhängigkeit ein verhängnisvoller circulus vitiosus ersichtlich wird. Auf das Problem der Verknüpfung von Diabetes und Hypertonie wies schon vor vielen Jahren v. Noorden (10) hin. Er vermutete eine Verminderung der Insulinproduktion im Pankreas durch eine Hypertoniebedingte Kreislaufveränderung. Patholog.-anatomisch wäre insofern eine Erklärung gegeben, als die sklerotischen Veränderungen bei der Hypertonie, wenn sie die Pankreasgefäße betreffen, eine Durchblutungsinsuffizienz der Bauchspeicheldrüse mit Manifestation des Diabetes bewirken könnten; dieser Mechanismus gilt aber sicher nur für den älteren Diabetiker.

Evelyn K.J. (11) fand im Gegensatz dazu, daß ein bestehender Hochdruck die Hyalinisierung der Pankreasgefäße nicht verändert, die Entwicklung und Ausbreitung einer schon bestehenden Stoffwechselveränderung aber beschleunigt.
Auf die Tatsache, daß der Diabetes mell. ebenso wie die Hypertension als Vorkrankheit bzw. Schrittmacher für die sekundär sich entwickelnde Arteriosklerose wirkt, wies Schettler G. (8) in ausgedehnten klinischen Untersuchungen hin. Nach einer neueren Theorie von Gerlach U. (9), Junge-Hülsing (12) stünden am Beginn einer Gefäßschädigung grundsätzlich Störungen des Stoffwechsels des Mesenchyms, als Folge dieser durch Isotopenuntersuchungen nachgewiesenen Stoffwechseländerungen des lockeren Bindegewebes kommt es sekundär durch Einlagerung sklerogener Substanzen zur Arteriosklerose (Jipp P. (13) und da, wie noch näher ausgeführt, das Bindegewebe alle Organe umhüllt, wiederum sekundär zu Störungen der verschiedensten Organsysteme. Dem Mesenchym maß man früher keine andere Bedeutung als die eines Füllgewebes zu. Seine Bedeutung ergibt sich aber schon allein bei Betrachtung der Entwicklungsgeschichte. Bevor nämlich im Keimling irgend ein spezielles Organ, Gefäße oder Nerven auftreten, wird ein Gewebe differenziert, das zwischen den übrigen Teilen des Organismus liegt, das embryonale Mesenchym. Zwischen seinen Zellen, den Fibroblasten befindet sich die Interzellularflüssigkeit, ein Produkt dieser Zellen und aber auch deren unmittelbares Milieu. Erst später wachsen Kapillaren, Bindegewebsfasern und Nerven ein. Das sog. lockere Bindegewebe, auch unspezifisches Mesenchym genannt, nimmt 50% der Körpermasse ein. Die Pathologie erkennt diesen Teil des Bindegewebes Funktionen der Abwehr zu und nennt es Träger der Entzündung. Erfolgt ein pathogener Reiz, z.B. eine Infektion, kommt es sekundär zu einer Stoffwechselakzelleration des Mesenchyms (Gerlach U. (9), die bei ständiger Reizsummation über Funktion- und Strukturänderungen zu bleibenden Schäden führt. Man beobachtet hiebei, daß der Bindegewebsraum, die sog.

Transitstrecke, breiter wird. Es kommt zur Ablagerung von Kollagen und Mukopolysacchariden (Hauss W. (14), Junge-Hülsing (12), Jipp P. (13), während normalerweise eine unspezifische mesenchymale Reaktion die Grenze zum irreversiblen nicht überschreitet. Durch anatomische Verbreiterung der Mesenchymzellen und Ablagerungen von Stoffwechselprodukten wird es zwangsläufig zu einer Behinderung des Säfteaustausches von der Kapillare zur Zelle kommen. Es ist von Bedeutung, daß nicht der primäre Umfang des Reizes das Ausmaß der mesenchymalen Reaktion bestimmt, sondern die Tatsache des Dauereffektes, der dem aktiven Mesenchym offenbar keine Zeit mehr läßt, den gestörten Zellstoffwechsel zu generieren. Es ist verständlich, daß Mesenchymreaktionen auch durch allergische Vorgänge ausgelöst werden können und zu bleibenden Veränderungen mit all ihren Folgen führen, wenn diese chronischen "Antigenimpfungen" des Organismus, wie sie aus einer chron. Entzündung (Herd) zustande kommen, bestehen bleiben. Je nach der Intensität und dem Ausmaß rezidivierender Antigeneinschwemmungen aus einer chron. Entzündung werden reversible oder irreversible Schädigungen des Mesenchyms auftreten und je nach dem Befall des Gefäßbindegewebes, der Gelenke, der Niere, des Herzens und des Hirns, müßten sekundär durch die Folgeerkrankung dieser Organe die verschiedensten klinischen Symptome zur Beobachtung gelangen und würden solche erklärlich. Pischinger A. (17) hat vor vielen Jahren bereits auf die Bedeutung und die Stellung des lockeren Bindegewebes bei jedem Stress-Faktor hingewiesen. Jeder Reiz trifft, wie schon erwähnt, überall primär auf das Mesenchym, in der Betrachtung seiner Reaktion liegt demnach der Schlüssel zum Verständnis der Herdwirkung auf den Organismus. Nach den Untersuchungen des genannten Autors ist das Mesenchym Mittlersubstanz zwischen Nerv, Kapillare und Lymphbahn und wirkt als Transitstrecke für den Austausch des Gewebsstoffwechsel zwischen den drei Systemen.

Pischinger und früher Eppinger (zitiert nach Pischinger) konnten histologisch einen innigen Kontakt der vegetativen Nerven zum Bindegewebe und über das Bindegewebe als Transitstrecke auf die Zellen nachweisen. Eine Veränderung dieser Transitstrecke mußte zwangsläufige Veränderungen im Stoffwechsel des betroffenen Organs oder der Gefäßwände hervorrufen. Für Pischinger trat schon damals in den Mittelpunkt des pathogenetischen Systems das Mesenchym und er äußerte die Meinung, daß eine vegetative Steuerung primär in der Peripherie, in der genannten Grundsubstanz, zu suchen und zu erkennen sei und erst durch Stoffwechseländerungen im irritiereten Mesenchym höhere bzw. zentrale Stellen informiert oder irritiert würden. Transitorische Blutdrucksteigerungen, wie sie bei Schmerz, Infektionskrankheiten (Arnold O.H. (18) zu beobachten seien, würden durch die primäre, periphere, neurale Irritation erklärt.

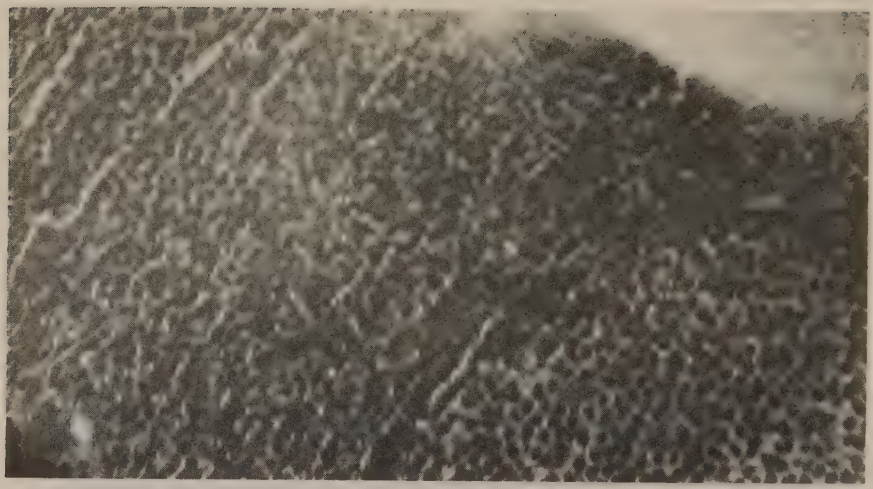
Die Überlegungen Pischingers führten zum Versuch einer Prüfung der jeweiligen Situation im Grundsystem. Pischinger und Mitarbeiter fanden Stoffwechseländerungen analog zu denen von Junge-Hülsing. Es kam zum Auftreten oxydoreduktiver Stoffe, die jodometrisch bestimmbar waren. Pischinger A. (15,16), Kellner G. (19), später Hiller E. und Stadelmann E. (20) berichteten ebenfalls über Veränderungen dieser Art. Für die Annahme Pischingers, einer peripheren Regulationsstörung, sprach die Beobachtung, daß die genannten Aktivitäten sich einseitig auf der Seite des jeweiligen Herdes veränderten, und man nach einer Reizkörperverabreichung typische Belastungskurven darstellen konnte.
Es zeigte sich jedoch, daß eine Gruppe von Patienten falsch patholog. Werte zeigte und daß die Veränderungen der oxydoreduktiven Substanzen schon in Abhängigkeit von geringen vegetativen Reizen erfolgte. (Nadelstich !) Der Gedanke eines primären vegetativen Regulationszentrums in der Peripherie mit Information des Zentrums hat aber in sofern

etwas Bestechendes, als Hiller E. gerade bei allergischen Erkrankungen, die das Mesenchym betreffen, auch zentrale-diencephale Regulationsstörungen beobachtete. So fand Hiller E. (21,22) beim Rheumatiker, einer Erkrankung, bei der eine Sensibilisierung und eine Erkrankung des Mesenchyms anzunehmen ist, Störungen im Wasserhaushalt, Änderung der Schweißsekretion und extrapyramedale Zeichen oft schon vor Ausbruch der eigentlichen rheumatischen Erkrankung.

Auf Stoffe, die durch rezidivierende Antigeneinschwemmung den Mesenchymstoffwechsel zu stören in der Lage sind, hat Hiller E. (23) hingewiesen. In chron. Entzündungen (Herden) entstehen sowohl bakteriell wie abakteriell Bruchstücke von Bakterieneiweiß und Körpereiweiß (Polypeptide), wobei gewisse Fraktionen in der Lage sind, eine Sensibilisierung des Organismus zu bewirken. So ließen sich zunächst funktionelle Störungen in der Gefäßregulation und später organische Veränderungen der Intima und Media erklären. Von Coomb R.R.A. (25) wurden 4 Möglichkeiten der Gewebssensibilisierung angegeben, wobei uns besonders die Form interessiert, die zur Beteiligung der Gefäße führt.

Wir haben im Sinne des Dargelegten beim Herdgeschehen zwischen dem Ablauf gewisser Reaktionen im Herd selbst (Modell chron.Tonsillitis) zu unterscheiden und der Auswirkung eines Herdes auf den Gesamtorganismus, den sekundär induzierten Mesenchymreaktionen an Gefäßen,Organen,Nerven. Es gibt somit keine spezielle Herdkrankheit, sondern eine oder mehrere chron.Entzündungen (Herde) sind die ursprünglichen Störfelder für ein zwangsläufig diffus erscheinendes Krankheitsbild oder Kombinationen verschiedener Symptome, die sich aus der Beteiligung des jeweils betroffenen mesenchymalen Bezirkes ergeben. Wie schon erwähnt, konnte nun Hiller E. zeigen, daß beim Herdgeschehen allergische Reaktionen beteiligt sind, wobei durch Entwicklung abakterieller und bakterieller Stoffe zunächst ein chronisches Geschehen im Herd (Modell Tonsille) zustande kommt.

So entstandene Allergene oder Haptene, selbst andere Stoffe, die von Eger W. (26) als atenktotrope Substanzen bezeichnet und herausgestellt wurden, vermögen zunächst nur lokal begrenzt am Ort ihrer Entstehung zu wirken, sie bleiben auf den eigentlichen Herd beschränkt und können eine Allgemeinwirkung im Sinne einer Sensibilisierung des Organismus erst dann ausüben, wenn eine Störung im Gleichgewicht zwischen Herd und körperlicher Abwehr die lokalen Schranken des Epithels als erste Abwehrbarriere und des Lymphocytenwalles als zweite Abwehrstufe zu überspringen erlaubt. (Eger W. 27,28) In dieser zweiten Abwehrstufe, der des regionalen Lymphsystems, treten hiebei in vivo typische Veränderungen im Sinne einer Lymphocytentransformation als Zeichen einer erhöhten immunologischen Aktivität gegen zunächst meist bakterielle Stoffe auf. (Schmid F. 29) Bereits im lokalen Herd-Reaktionsgeschehen laufen somit begrenzte immunologische Reaktionen ab, die durch eine sich wiederholende Antigen-Antikörperreaktion mit Einwanderung immunkompetenter Lympho- und Leukocyten zu einer Vergrößerung des Herdes führen. Es ist anzunehmen, daß dieser lokalisierte Reaktionsablauf sogar einen weiteren, dritten Schutzmechanismus in der Peripherie darstellt. Erst nach dessen Überspringen kommt es zu einer generalisierten Einschwemmung von Allergenen aus dem geschilderten Herd in den Organismus und damit zur allgemeinen Mesenchymreaktion (Typ Rheumatoid) mit entsprechenden humoral- und zellulären Antikörpermechanismen (Hiller E.). Dem geschilderten Mechanismus entsprechend zeigen histologische Schnitte (Bild Nr.1) bei der chron.Tonsillitis neben der Infiltration durch Lymphocyten und Plasmazellen je nach dem Grade der Entzündung eine Auflösung der Parenchymzellen, wobei eine Lympho- und Leuko-Cytolyse im Herd auftritt, ein Vorgang, den wir mit unserer Versuchsanordnung als Nachweis einer stattgehabten Sensibilisierung des Organismus nachahmen.



Wie schon erwähnt, sehen wir in dieser Herdentwicklung zunächst einen nützlichen Lokalisierungsversuch des Organismus, in dem allerdings der Keim der Schädigung des Gesamtmesenchyms dadurch gegeben ist, daß durch einen nicht mehr zu unterbrechenden Ablauf einer in der Peripherie ablaufenden Antigen-, Antikörperreaktion mit Freisetzung immer neuer Antigene aus dem ursprünglichen Lokalherd ein sich vergrößernder lokalisierter Sekundärherd wird. Es bilden sich bedingt durch strukturelle Änderungen des Antigens entsprechende Antikörper, sodaß zunächst lokal immer neueAntigen-, Antikörperreaktionen ablaufen und sich Antigen-, Antikörperkomplexe bilden (Haurowitz F. 30), wodurch es zu einer Perpetuierung des Prozesses kommt. Dabei besteht die Möglichkeit, daß Antigen-, Antikörper-Komplexe auch ins strömende Blut gelangen und sich an Organen z.B. an der Niere festsetzen können (Rother K. 31,32) und hier einen weiteren immunologischen Prozess induzieren. Bei jeder chron.Entzündung entstehen nämlich durch Fermente und Enzyme Eweißbruchstücke körpereigener oder bakterieller

Art und vermag durch deren Einschwemmung in die Blutbahn eine in ihrer Auswirkung nicht zu übersehende Sensibilisierung zu erfolgen.(Hiller E. 23/39)(Kellner G. 19)
Die Stoffe nun, die hiezu in der Lage sind und die sowohl bakteriell wie abakteriell zu entstehen vermögen,stellen vorwiegend Polypeptide dar. So finden sich bei einem Zahnherd, wie auch bei anderen Mundherden alle Abbaustufen des Bakterien- bzw. des Gewebseiweißes, sowie auch des Blutalbumins, wobei Abbaustufen von Polypeptiden bis zu den Aminosäuren zur Beobachtung gelangen und bestimmte Fraktionen als Allergene in Frage kommen. (Hiller E.) So haben die Polypeptide Haptencharakter und vermögen sich mit Eiweißbruchstücken aus menschlichem Albumin oder aus Gewebsabbaustufen zu Vollantigen zu komplettieren. (Miehlke K. 33)

Diese Art der möglichen Sensibilisierung des Gesamtorganismus ist aber gerade für die Entstehungsmöglichkeit einer Vasculitis von Bedeutung (Coombs Typ II und III). Auch für andere Organe ist eine Schädigungsmöglichkeit bekannt; so zeigte Vorlaender K.O. (34) bei der Endocarditis Einlagerungen von solchen Antigen-Antikörper-Komplexen in die Herzklappen bzw. im Endomyocard. Es fanden sich ferner immunologisch nachweisbare Antigen-Antikörper-Komplexe bei der rheumatischen Synovitis (Dixon F.36/ VorlaenderK.O.35) ebenso wie bei der chronischen Nephritis.(Vorlaender K.O.35/ Schäfer H.E./ Cain H. 37,38)

Der Weg der Sensibilisierung ist nach heutigen Vorstellungen so, daß ein Antigen zunächst von den Makrophagen erkannt und aufgenommen wird und die entsprechende Antikörpersynthese nach Informationsübertragung durch spezielle, antikörpersynthetisierende Lymphocyten erfolgt. (Jacherts D. 40,41)
Der Nachweis ihrer Sensibilisierung und das Ausmaß ihrer Aktivität sollte in vorliegender Arbeit mit der Methode der Lympho-Leuko-Cytolyse geprüft werden. Den Leuko-Cytolyse-Test in etwas abgewandelter Form benützen auch Frick und Stickl (42)

als spezifische Nachweismethode einer zellgebundenen Immunreaktion bei der Multiplen Sklerose (MS), wobei bestimmte Markscheidenbestandteile und Gliagewebe, bekannt unter dem Synonym: encephalitogenes Protein, Antikörperbildung hervorgerufen hatten. (Frick E. 43)

Auch Pfeiffer E.F. und Bruch H.E. (45) hatten früher bei diabetischer Nephrosklerose, Pyelonephritis, bei einseitig primären Nierenprozessen Antikörper gegen Nierenprotein nachweisen können, die Ursache einer allergisch-hyperergischen Reaktion am Gefäßsystem waren. (Hyaline und fibrinoide Ablagerungen). Lerner R.A. (46) fand bei seinen Untersuchungen an beidseitig nephrektomierten Patienten mit Schrumpfnieren Antikörper gegen Niere und war der Meinung, daß man in früheren Versuchen bei chron. Nephritis nur deshalb keine Antikörper gegen Niere gefunden hatte, weil das Organ "Niere" alle sich bildenden Antikörper absorbierte und damit dem Nachweis entzog. Dabei ist man sich noch nicht einig, ob die in der Gefäßwand gefundenen lokalisierten Immunkomplexe Folge einer direkt gegen die Gefäßwand gerichteten Immunreaktion sind oder ob der Reaktionsablauf nur in solchen Bezirken stattfindet, die durch den Hochdruck bereits vorgeschädigt waren. (Schäfer H.E.A.37). Nach der Meinung dieses Autors ist die Ablagerung der Komplexe nicht nur Ausdruck einer mechanischen Schädigung der Kapillaren durch den Hochdruck allein, sondern wird, bedingt durch den Hypertonus, auch durch eine Permeabilitätsstörung hervorgerufen. Auch Cain H. (38) weist aufgrund seiner Untersuchungen an der Niere für einen Teil der Fälle der Hypertoniker auf immunpathologische Vorgänge hin. Interessant ist jedoch zugleich auch die

Tatsache, daß die Schädigungen in Form von Nekrosen nicht nur auf die Gefäße der Niere lokalisiert waren, sondern auch in Milz-, Leber- und Darmgefäßen nachgewiesen werden konnten. Eine froudroyant verlaufende Hochdruckform, den malignen Hypertonus, sieht Lachmann P.J. (47) und Mitarbeiter ebenfalls als ubiquitär verlaufende Immunreaktion an, da sie in den untersuchten Nierenbiopsie-Präparaten in all den Regionen, in denen die Arteriolen und kleineren Arterien, sowie Kapillaren, Läsionen aufwiesen, Gammaglobulin und Komplement fluoreszenz-mikroskopisch nachweisen konnten.

Die immunologischen Gefäßreaktionen entwickeln sich wahrscheinlich, so vermuten Schäfer H.E. und Ricker D (48) beim Menschen nur bei bestimmter Disposition des Organismus, wobei als antigene Substanz Proteine der Gefäßwand selbst zu fungieren scheinen, die ihrerseits durch konstante Arteriolen-Spasmen (Renin?) im Rahmen der konstanten Druckbelastung verändert bzw. deformiert werden und damit antigene Struktur erlangen. Die maligne Hypertension wäre demnach als eine Art Aufpfropf-Hochdruckkrankheit zu verstehen, die sich meist aus einem schon länger bestehenden essentiellen, renalen oder symptomatischen Hochdruck entwickelt, manchmal aber auch ganz akut im Anschluß an einen bakteriellen oder viralen Infekt.

Die Möglichkeit der Entwicklung einer Hypertonie als Folge von Infektionskrankheiten wurde von verschiedenen Autoren wie Arnold O.H. (18) diskutiert. Hier interessieren besonders die Zusammenhänge nach Streptokokkeninfekten, gibt es doch klinische Veröffentlichungen, daß nach Scharlach und Anginen nicht nur vorübergehende, sondern auch bleibende Hochdruckzustände resultieren. (Cain H., Schäfer H.E., Kraus B. 38, Alexander M., v.Kress H. 51, Heimsoth V. 52)

Diese Probleme der Hochdruckgenese sind klinisch auch wiederum in Hinblick auf die mögliche Wirkung von Herden interessant, da, wie früher geschildert, in chronischen Entzündungen bakterielle Vorgänge ablaufen und durch sie bedingt, eine, die Sensibilisierung des Organismus ermöglichende Veränderung des Gewebseiweißes zu resultieren vermag. Hiller E. 21)

Sturm A. (53) versuchte kürzlich anhand seines großen Krankengutes eine Klärung der Frage der bakteriellen Beteiligung beim Hochdruckgeschehen. Er wollte beweisen, daß bei Patienten mit essentieller Hypertension serologisch-bakteriologische Zeichen einer Streptokokkeninfektion nachzuweisen seien. Der Verfasser kommt zu dem Schluß, daß kurz vor der Untersuchung seiner Patienten mit essentiellem Hochdruck ein klinisch nicht manifester Streptokokkeninfekt durchgemacht sein mußte, wobei sich bei seinen Patienten weder anamnestisch noch klinisch Hinweise auf eine Streptokokkeninfektion finden ließen. Es müßte sich demnach um eine subakute oder chronisch rezidivierend verlaufende Streptokokkeninfektion gehandelt haben, da bei 57% der Fälle deutliche Schwankungen des Antistreptolysintiters nach oben und unten gefunden wurden. Sturm leitete aus diesen Ergebnissen die Frage ab, in wieweit grundsätzlich Streptokokkeninfektionen an der Pathogenese auch des essentiellen Hochdrucks beteiligt sind, wobei zur Diskussion stand, ob es sich hierbei um diskret ablaufende, klinisch nicht nachweisbare Glumerulo-Nephritis handelte oder ob eine generalisierte hyperergische Reaktion am Gefäßsystem anzunehmen sei, deren Folge dann der Hochdruck ist. Wir glauben, daß die vom Autor angewandte Methode der ASL-Bestimmung keinen tieferen Einblick insofern geben kann, als der ASL-Titer lediglich die humorale Antikörperlage darstellt und nicht den Nachweis einer chron.wirksamen

Sensibilisierung zu führen vermag.
Diese zelluläre Allergie erscheint uns für die Auslösung einer Gefäßreaktion im Sinne der Hyperergie und damit auch für die Möglichkeit bleibender Schäden am Gefäßsystem von größerer Bedeutung, da nach einer Einteilung von Coombs die Überempfindlichkeitsreaktionen in 4 verschiedenen Stadien ablaufen, wobei das Stadium III und IV für die Ausbildung einer Vasculitis, die uns beim Hochdruckgeschehen und auch bei funktionellen Gefäßregulationsstörungen interessiert, entscheidend sein soll.
Zur Erläuterung kurz die Darstellung der Reaktionstypen nach Coombs:
Grund-Typ I:

Diese Reaktion wird von Allergenen ausgelöst, die exogen zugeführt wurden und mit basophilen Leukozyten und den Mastzellen spezifisch reagieren, die durch cytophile Antikörper (Reagine) irgendwann vorher sensibilisiert worden waren, und nun beim erneuten Kontakt mit einem Antigen durch einen noch unbekannten Mechanismus die Ausstoßung von cytoplasmatischen Granula auf die Zelloberfläche bewirken, wodurch Histamin und ähnliche Stoffe freigesetzt werden. Die typischen Folgen sind akute klinische Erscheinungen wie Hautjucken, Oedeme, Bronchialkonstriktion und akute Rheumatoide, Komplement ist an dieser Reaktion nicht beteiligt. (Brocklehurst W.E.(69)

Grund-Typ II:

Diese Reaktion wird ausgelöst durch Reaktion eines Antikörpers mit einem im Körper bereits vorhandenen Antigens. Das kann sowohl ein bakterielles Antigen sein, wie auch ein inkomplettes Antigen, ein sog. Hapten, wie es von Hiller E. (22,23) bei der chron. Entzündung im Herd beschrieben wurde, und das in enger Bindung an eine Membran steht bzw. mit einem Antigenbestandteil einer Zell- oder der Basalmembran. Komplement ist hier meist, aber

nicht immer beteiligt. Die typischen Beispiele für diese Reaktionsform sind sämtliche cytotoxischen Reaktionen bei autoallergischen Erkrankungen wie z.B. der morbus haemolytic. neonatorum und Inkompatibilitätserscheinungen nach Bluttransfusionen oder aber die Verhältnisse bei der lokalen chron. Entzündung. Auch können gegen bakterielle Antigene gerichtete Antikörper, die an die Membran adsorbiert sind mit dieser reagieren (Lange K. (64). Die "Kreuzreaktion", eine fehlgeleitete Antikörperproduktion, die nicht nur gegen ein eingedrungenes Antigen gerichtet ist, sondern gleichzeitig auch gegen körpereigene Proteinstrukturen fällt auch unter diesen Grund-Typ II. (Roth K. (32), Vorlaender (35), Markowitz A.S., Lange C.F. (70)

Grund-Typ III:

Hier spielen lösliche zirkulierende Antigen-, Antikörperkomplexe eine Rolle. Wie immer wieder hingewiesen, kommt es im chron. Herd, z.B. Tonsille, zur Bildung solcher Komplexe, gegen die wiederum Antikörper gebildet werden. Gelangen solche Antigen-, Antikörperkomplexe an die Basalmembran der Glomerula oder in andere Gefäßwände, so setzen sie sich dort fest, was mit oder ohne Beteiligung von Komplement vor sich gehen kann. Ist aber Komplement beteiligt, so gelangen auf chemotaktischen Wege polymorphkernige Leukocyten dorthin, welche die Antigen-, Antikörperaggregate mehr oder minder stark zu phagocytieren beginnen. Dies führt zur Überstimmulierung ihrer Lysosomen und Proteasen, es werden entzündungsfördernde Substanzen freigesetzt. Fibrinoid- und Leukocytentrümmer werden nachweisbar (Cytolyse). In den nun so geschädigten kleinen Gefäßen bilden sich Thromben.

Typisch für Grundtyp III ist das Arthus-Phänomen, bei dem der geschilderte Vorgang experimentell nach wiederholten lokalen Injektionen stattfindet und die klassische Serumkrankheit, bei der der gleiche Ablauf generalisiert verläuft.

Grund-Typ IV:

Bei diesem Reaktionstyp, der dem Vorgang der Spätreaktion entspricht und dessen morphisches Substrat in vitro die Allergo-Cytolyse ist, sind keine freien Serum-Antikörper im Spiel. Es kommt wahrscheinlich zu einer Wechselwirkung zwischen Antigen und den membranfixierten spezifischen antikörperartigen Rezeptoren der Lymphocyten. Das Antigen stimuliert die Lymphocyten zur Mitose; dabei werden entzündungsfördernde Hormone freigesetzt, welche die Durchlässigkeit der Gefäße für Proteine und Leukocyten herabsetzen. Es kommt zu einer perivasculären Ansammlung mononucleärer Zellen und zu einer signifikanten Vermehrung der Histiocyten.

Der Grundtyp IV ist typisch für zahlreiche infektiöse und autoallergische Erkrankungen und auch für die Tuberkulin-Reaktion, die überhaupt der Prototyp einer Spätreaktion ist.

Die Reaktion vom Spättyp ist im Gegensatz zur Frühreaktion passiv übertragbar. Dieses Phänomen haben wir uns in unseren Versuchen, in denen wir immunkompetente Lymphocyten von Patienten mit Hochdruck mit Antigenen zusammen brachten, von denen wir annahmen, daß sie beim immunologischen Ablauf einer Hochdruckentstehung oder als deren Folge Bedeutung hätten, zunutze gemacht. (Streptokokken-, Tonsillen-, Nierenantigen)

Über Wesen, Form und Aufbau eines Antigens besitzt die heutige Wissenschaft detaillierte Kenntnisse. Grundsätzlich ist ein Antigen ein Stoff - Proteine oder Polysaccharide -, der die Bildung spezifischer Antikörper veranlaßt und mit diesen in Form einer Neutralisation durch Bindung an den Antikörper reagiert.(De Weck A.L. 54)

Die Wissenschaft beschäftigt sich schon lange mit der Frage, ob das Antigen als Molekül wirkt oder ob verschiedene Teile des Moleküls für die spezifischen Reaktionen mit Antikörpern ausschlaggebend sind. Die Arbeiten von Landsteiner K. (55,56) weisen nach, daß eine Abänderung der immunogenen Wirkung des Proteins dann stattfindet, wenn durch Substanzen wie z.B. Nitrochlorbenzol, eine Aminogruppe der Proteine, konvalent gebunden wird. In diesem Fall werden neue, für diese Gruppe spezifische Antikörper gebildet. Man spricht bei diesem Vorgang der Veränderung des Proteins von der Ausbildung von Antigendeterminanten. Unter den Antigendeterminanten versteht man grundsätzlich eine bestimmte chemische Strukturierung, die sterisch an die Haftstelle des sich dagegen bildenden Antikörpers paßt und damit Spezifität bedingt. Coon A.H. (57) vergleicht die Wechselwirkung zwischen Antigen und Antikörper mit einem Schloß, in das der dazu gehörige Schlüssel paßt. Als Antigendeterminanten gelten die unveränderten Proteinanteile der Polypeptidketten in ihrer primären ursprünglichen Sequenz, die zufällig durch Faltung entstanden ist. Hiller E. hat, was in Bezug auf unsere Problemstellung von Bedeutung ist, darauf hingewiesen, daß teils abakteriell in Körperherden - wie erkrankte Tonsille, Granulom, Appendix, Entzündungen - alle Übergänge vom nativen Protein über Polypeptide bis zu den Aminosäuren festgestellt werden können, wobei gewisse Fraktionen des bei der chronischen Entzündung eingeleiteten Abbaus von Körpereiweiß im Sinne der oben genannten Aussagen Landsteiners als

Antigene wirksam zu werden in der Lage sind, obwohl das als Antigen fungierende Protein zunächst körpereigen (tolerogen) war und damit ursprünglich keine antigenen Eigenschaften hatte. Die Veränderung dieses körpereigenen Proteins in Richtung Autoantigen wird im Entzündungsbereich eines Herdes durch Fermente ermöglicht, die durch Zerfall von Bakterien oder körpereigener Zellen, wie Leuko-Lymphocyten, frei werden. (Böle W.68). Dabei werden an diesen veränderten, körperfremd gewordenen Proteinen determinierende Radikale erzeugt, gegen die sich nun eine Autoantikörperbildung etabliert.

Landsteiner versuchte - ähnlich,wie dies in Herden der Fall ist - durch Abspaltung oder Trennung der langen Proteinketten, die Antigenität zu verändern und erhielt dabei chemische Verbindungen mit kleinerem Molekulargewicht, die zwar als Antigendeterminanten mit einem bereits vorgebildeten Antikörper reagierten, selbst aber keine Antikörperbildung hervorrufen, es sei denn, man übertrug sie auf ein Trägermolekül (natürliches Protein), wobei jetzt wieder ein vollständiges Antigen entstanden war. Stoffe dieser Art nannte er Haptene. Hiller E. hat, wie schon erwähnt, auf diese Art von Sensibilisierung aus Herden hingewiesen, die klinisch für die Sensibilisierung der Gefäße von Bedeutung werden kann, ein Problem, mit dem sich vorliegende Arbeit beschäftigt.

II) Experimenteller Teil

In Anlehnung an eine Testmethode von Stickl und Engelhardt (58), die mit Hilfe der sog. Leukocytolyse das Ausmaß der Gewebsimmunität nach Pockenimpfung zu bestimmen in der Lage ist, versuchten wir, den Nachweis der Möglichkeit einer Gewebssensibilisierung durch Stoffe, die in einem Herd entstehen und durch rezidivierende Einschwemmung in den Gesamtorganismus gelangen, zu erbringen.

Wie früher schon erwähnt, war hierbei zu prüfen, ob arteigenes, körperfremd gewordenes Eiweiß ebenso wie Antigene aus Streptokokken zur Bildung zellulärer Antikörper geführt haben. Unsere Versuche zeigten, daß humorale Antikörper mit der genannten Methode nicht erfaßt werden können.

Die Methode von Stickl beruht im Prinzip darauf, daß einer Leukolymphocyten-Suspension aus dem Blut der zu testenden Personen entsprechende Antigene zugesetzt werden, gegen die man sich eine Sensibilisierung des betroffenen Patienten erwartet. Als Ausdruck einer stattgehabten Antigen-Antikörperreaktion tritt eine sichtbare Zellyse der weissen Zellen auf. Es handelt sich, wie wir später ausführen, um eine Suchreaktion, bei der immunkompetente Lymphocyten als spezifische Antikörperträger eine immunolog. Reaktion einleiten, deren Ausmaß als Cytolyse optisch zu erfassen ist. In unserem Falle wurden als Antigene Extrakte aus Tonsille und Niere - gemeinsam mit Zwirziena - auch Streptokokken-Antigene zugesetzt.
Die Tatsache, daß die immunologische Reaktion der kleinen Lymphocyten erfaßbar ist, haben wir uns in den beschriebenen Versuchen zu eigen gemacht. Untersuchungen über die Tuberkulin-Allergie erbrachten fundierte Kenntnisse über das Wesen der Immunocytolyse sensibilisierter Zellen. In vitro kam es bei diesen Zellen in erster Linie bei Lympho-

cyten und Histiocyten nach längerem Kontakt mit Tuberkulin (60-120 Min.) zu einer ausgedehnten Lyse. Diese Cytolyse kann mit und ohne Verbrauch von Komplement ablaufen. Die Spezifität der Cytolyse bewies Moen. Gillissen wies die Cytolyse indirekt durch das Vorhandensein freigesetzter Zellinhaltsstoffe nach. Stickl und Engelhardt (58) bestimmten mit Hilfe der Leukocytolysereaktion das Ausmaß der Gewebeimmunität bei Pockenschutzgeimpften. Die Leukocytolyse ist ein morphologisches Erscheinungsbild der immunologischen Spätreaktion.

Untersuchungsgang: Herstellung des Tonsillen-Antigens:

Frisch exstirpierte Gaumentonsillen wurden zunächst mit steriler Pipette und Schere grob zerkleinert und in einen sterilen Erlmeier-Kolben gebracht; steril, um eine zusätzliche Infektion mit extracorporären Keimen weitgehend auszuschließen. Das Gewicht der Tonsillenmasse bestimmten wir, indem wir vorher das leere Gefäß wogen und anschließend das Gefäß samt Inhalt. Diese Methode der Differenzwertwägung erlaubt das Gewebsmaterial optimal vor zusätzlicher Verunreinigung zu schützen. Der nun bekannten Gewebsmasse wurde im Verhältnis 1 : 3 sterile, 0,85%ige NaCl-Lösung zugesetzt. Mit Hilfe eines Homogenisators zerkleinerten wir anschließend die Zellbrocken so weit, daß nach ungefähr 30 Minuten eine weißlich-gelbe, dickflüssige Suspension entstand. Dabei hatten wir darauf zu achten, daß der Stab des Homogenisators, der in die Suspension eingeführt wurde, durch die hohe Frequenz der Umdrehungen nicht zu heiß wurde. Wir umgaben deshalb unsere Aufschwemmung mit einem Eisbad und schalteten das Gerät zeitweise aus, um somit einer unerwünschten Überhitzung bei der Herstellung unseres Antigens entgegenzuwirken. Die trübe milchige Aufschwemmung wurde nun bei 3600 Umdrehungen pro Minute ca. 60 Minuten lang zentrifugiert, das Sediment hievon verworfen. Den klaren

Überstand unserer Antigenlösungen pipettierten wir in kleinen Mengen (2 - 5 ml) in sterile Plastikgefäße und bewahrten sie bei -25 Grad Celsius in der Tiefkühltruhe auf. Bei Bedarf wurden diese Lösungen schonend im lauwarmen Wasserbad aufgetaut, ein Teil zum Versuch verbraucht, der Rest verworfen.

Im Verlauf unserer Versuche wurde in einer Paralleluntersuchung eine kleine Menge unserer Antigen-Suspension für 30 Minuten auf 56 Grad Celsius erhitzt, um einen möglichen Einfluß lysierender Fermente auf den Ausfall der Cytolyse festzustellen. Lysierende Encyme konnten nicht festgestellt werden. Tabelle 1 a zeigt, daß die prozentualen Lysen-Höhen sich nicht veränderten, wenn wir die auf 56 Grad Celsius erhitzte Antigen-Suspension verwendeten.

Herstellung des Nierenantigens:

Zur Verwendung gelangte Nierengewebe, das der Leiche eines 24-jährigen Mannes (Unfalltod) entnommen wurde. Wir behandelten dieses wie das Tonsillengewebe und verwendeten es ohne Trennung von Mark und Rinde als Mischantigen.

Herstellung des Streptokokkenantigens:

Die von uns verwandten Streptokokken-Kulturen wurden in steriler Bouillon aus der Staatl.-Bakteriol. Anstalt bezogen. Durch Beschallung mit einem amerikan. "Bronson" Gerät über 15 Minuten mit einer Frequenz von 50-60 Khz erfolgte eine Zerstörung der Streptokokken-Membranen und es kam zur Freisetzung antigener Bestandteile, wobei die Membran- und Plasmabestandteile Antigene darstellen. Die Suspension wurde anschließend 4 Std. auf 70 Grad Celsius erhitzt. Mit diesem Verfahren schützten wir uns vor einer eventuellen bakteriellen Infektion und gleichzeitig wurden die letzten noch intakten Streptokokken aufgeschlossen. Unter strenger Beachtung der Sterilität (wiederholte Sterilitätsprüfungen) wurden die groben Membran-

bestandteile als Sediment abzentrifugiert (30 Min. mit 3600 U/min.) und verworfen. In Lösung verblieben die für unsere Versuche verwendeten Antigenanteile. Die klare Lösung wurde ebenfalls wie die anderen Antigene zur Aufbewahrung in kleine, verschraubbare Plastik-Gefäße steril eingefüllt und anschließend tiefgekühlt. (-25°C.)

Methode zur Gewinnung der nötigen Lympho-Leukocyten:

Mit einer Plastik-Spritze, in der vorher bereits 0,2 ml Heparin (Liquemin der Firma La Roche) aufgezogen war, entnahmen wir dem Patienten aus der Cubitalvene Blut bis zur 2 ml-Markierung.

Das ungerinnbar gemachte Blut konnte nicht sofort zum Versuch herangezogen werden, da der Entnahme-Ort, die Klinik, nicht zugleich auch die Stelle war, wo wir die Versuche durchführten. Bis zur Aufarbeitung vergingen 2 Stunden. Nach Untersuchungen von Stickl und Engelhardt wirkt sich dieser Umstand aber in keiner Weise negativ auf die Cytolysen-Ergebnisse aus (58).

Nach sorgfältigem Durchmischen durch Kippen und Heben der Spritzen, stellten wir diese senkrecht auf ihren Kolben auf, sodaß sich die Ery. absenken konnten. Dies gelang bei Verwendung von Plastikspritzen sehr gut, da sich der Kolben bei ihnen nur schwer verschiebt und es somit nicht zum Austreten von Plasma aus der Kanüle kommt. Nach einer Senkungszeit von 30 Minuten erhielten wir 3 Hauptschichten: Die oberste bestand aus Zellen der weißen Blutkörperchenreihe. Die Granulocyten fanden sich vor allem als schmale mittlere Schicht, während in der breiten unteren Schicht die sedimentierten Erythrocyten waren. Zum Versuch gelangten aber lediglich die oberste Fraktion, doch ließ sich auch bei vorsichtigem Arbeiten eine Vermischung durch Granulocyten und Verunreinigung durch Erythrocyten nicht ganz vermeiden. Die Trennung der obersten Schicht der Lympho-

Leukocyten von den anderen Fraktionen geschah durch langsames Vorwärts-Schieben des Kolbens bei senkrechter Spritzenhaltung. Über einen dünnen, sterilen Plastikschlauch, den wir auf die Kanüle aufschoben, gelangte das Plasma samt Zellmaterial der obersten Schicht in ein steriles Reagenzglas. Diese Zellsuspension in homologem Plasma versetzten wir zu gleichen Teilen mit TCM 199 (Tissue.cult. medium), eine Flüssigkeit, die dem physiologischen Milieu entspricht und demgemäß völlig indifferent ist. Die für unsere Versuche wichtigen Zellen, Leuko- und Lymphocyten, isolierten wir nun durch mildes Zentrifugieren der Suspension bei 600 Umdrehungen pro Minute. Wie erwähnt, war das Vorhandensein von einigen Erythrocyten, nicht auszuschließen, aber bei der späteren Zellauszählung insofern nicht ergebnisverfälschend, da die für Erythrocyten charakteristischen Zellstrukturen bei 400-facher Vergrößerung und niedergestelltem Kondensor auch ohne Färbung deutlich zu unterscheiden waren. Durch vorsichtiges Abpipettieren des Überstandes unseres Zentrifugates erhielten wir nun das Sediment, ein Konzentrat, vorwiegend aus weißen Zellen, Lympho, Leuko, die wir in 0,7 ml TCM 199 aufschwemmten und durch Schütteln gut mischten; jeweils 0,1 ml dieser Zellsuspension wurden nun mit 0,05 ml eines jeden Antigens und zur Kontrolle einmal mit steriler isotoner Nähr-Bouillon inkubiert und durch gemäßigtes Schütteln gemischt. Demnach erhielten wir bei jedem Patienten 4 Inkubate (mit Bouillon, Streptokokken-, Tonsillen- und Nierenantigen), die nun bei 37 Grad Celsius 4 Stunden lang in einem feuchtem Brutschrank zur Reaktion gebracht wurden.

Für die bei jedem Patienten durchgeführten Kontrollversuche ohne spezif. Antigen verwendeten wir ausschließlich sterile Bouillon, die im Gegensatz zu Versuchen mit 0,85%-iger NaCl-Lösung keine falsch zu interpretierende geringgradige Leukocytolyse verursachte, daher offensichtlich

physiolog. (reizloser) war. Die bei diesem Kontrollversuch ermittelte Zellzahl galt als Ausgangswert oder O-Wert der einzelnen Versuchsreihen. Gezählt wurden bei allen Inkubationslösungen mittels des Lichtmikroskops von Wild mit abgeblendetem Kondensor bei 400-facher Vergrösserung nur die intakten weißen Zellen. Wir ermittelten hierbei jeweils die Zellzahl aus allen 16 Feldern einer Neubauer-Kammer. Die Zahl der auf den Null-Wert fehlenden, d.h. lysierten Zellen, stellte für uns in Prozente umgerechnet die Lysen-Höhe dar und galt als Parameter einer Gewebssensibilisierung. Werte bis 20% Lyse wurden als methodisch bedingte Schwankungen angesehen und nicht als patholog. Lyse bewertet. Ein Beispiel: Fanden sich beim Null-Wert 80 Zellen in 16 Feldern und nach Antigensuspensions-Zugabe im Ansatz nur noch 60 Zellen, betrug die Zahl der zerfallenen Zellen 20, was 25 % Lyse bedeutet. In unseren Tabellen werden lediglich die Prozentzahlen der Lysen angegeben. Als lysiert wurde eine Zelle gewertet, wenn die Zellmembran der Lympho-Leukocyten deutlich unterbrochen war oder aber wenn die Zelle selbst stark aufgequollen war und sich damit stark vergrößert zeigte.

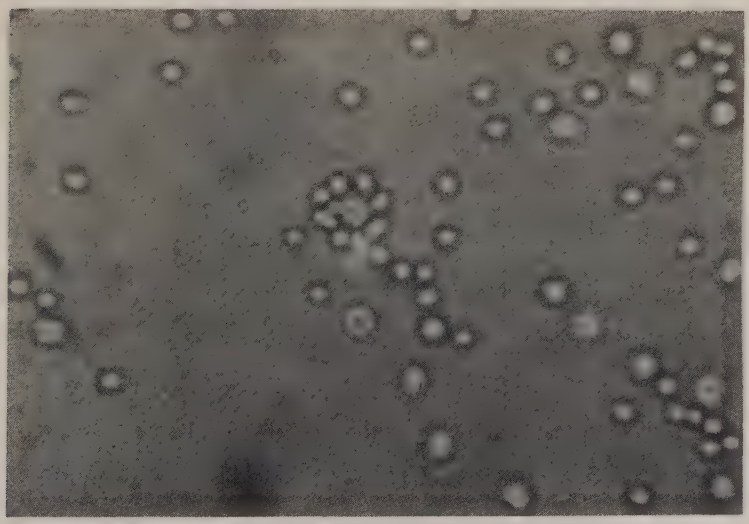
Zum Ausschluß von Fehlerquellen der Methode wurden verschiedene Paralleluntersuchungen durchgeführt, so zunächst orientierende Untersuchungen über den Einfluß des Z e i t f a k t o r s bei der Zellyse. Es zeigte sich, daß nach einer Stunde Inkubation im Brutschrank nur ein Viertel der Lyse-Werte erhalten wurden, diese nach 2 Stunden bereits die Hälfte betrug, das Maximum aber nach 4 Stunden bei 37 Grad Celsius erreicht wurde. Nach 24-stündiger Bebrütung waren alle Zellen blastomatös verändert oder lysiert. Unsere Untersuchungen wurden daher grundsätzlich nach 4-stündiger Inkubationszeit, die als optimal erkannt wurde, durchgeführt.

Die Möglichkeit einer cytotoxischen Reaktion durch ver-

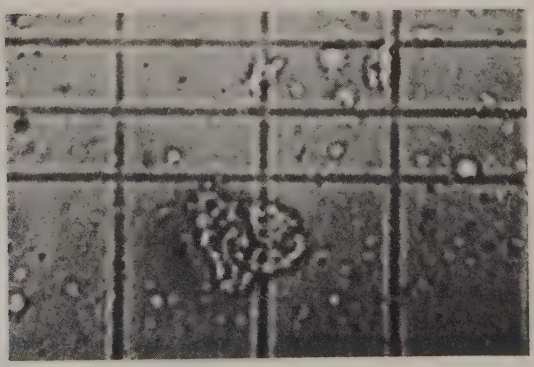
suchsbedingte Zugabe eines Überschusses von Antigen als Ursache der Leukocytolyse und damit einer falsch Interpretation einer positiven Leukocytolyse wurde durch die Tatsache ausgeschlossen, daß eine Reihe von gesunden Personen (Kontrollen) bei gleicher Methodik keine Cytolysen aufwiesen. Ebensowenig wurden erhöhte Cytolysewerte gegen unsere Antigene bei 2 Fällen von transitorischer Blutdruckerhöhung infolge Steineinklemmung gefunden.

Eine cytotoxische Reaktion durch lytisch wirkende Fermente, die evtl. bei der Antigenherstellung frei würden, wurde durch Versuche ausgeschlossen, die darin bestanden, daß die Zellsuspensionen einiger Patienten zunächst mit der von uns verwendeten Nieren- bzw. Tonsillenantigensuspension inkubiert wurden und parallel dazu noch einmal mit Antigenlösungen genannter Art, die vorher 30 Min. lang auf 56 Grad erhitzt waren. Als Antigen wurde der Überstand verwendet, der nach scharfem Abzentrifugieren des ausgeflockten Proteins zurückblieb. Je 0,05 ml der beiden Antigenlösungen kamen zur Reaktion mit der Leuko-Lymphocyten-Suspension des Patienten. Bei den von 3 verschiedenen Patienten stammenden Zellsuspensionen bot sich keinerlei Differenz im Ausfall der Ergebnisse. (Tab.1a) Diese Beobachtung spricht dafür, daß die gefundenen Lysewerte nicht durch lysierende Enzyme hervorgerufen sein konnten, da diese nach Angaben von Günther O. (59) durch Erhitzen der Antigenlösung auf 56 Grad Celsius über 30 Min. zerstört worden wären. Wir sind aber mit Stickl der Meinung, daß bei der von uns verwendeten Leukocytolyse-Reaktion eine cytotoxische Teilkomponente besteht, indem die "Initialzündung der Reaktion" von einer Antigen-,Antikörperreaktion ausgeht, sekundär dann aber Zellen wie die Leukocyten zerfallen und deren Fermente wirksam werden. Die sichtbare Lyse stellt daher den Indikator für die spezifische, d.h. ursprüngliche Antigen-, Antikörper-Reaktion dar.

Versuche mit dem sog. Rosettenphänomen von Biozzi (60) ließen erkennen, daß bei der verwandten Methode der Leuko-Lympho-Gewinnung in dem zur Untersuchung gelangten Konzentrat weißer Zellen (s.Methodik) tatsächlich immunkompetente Lymphocyten enthalten sind, die initial durch ihren Zerfall durch die erfolgte Immunreaktion die oben zur Gesamtlyse führende Kettenreaktion auslösten. Das Wesen des Rosettenphänomens beruht nämlich darin, daß immunisierte Tiere gegen ein Antigen immunkompetente Zellen bilden, die an ihrer Oberfläche aglutinierende Antikörper besitzen. Treffen diese auf das spezifische Antigen, so bildet sich eine sogenannte Rosette, die aus einer in der Mitte liegenden immunkompetenten Zelle (Lymphocyt) besteht, die von einem Kranz des Antigens umgeben ist. (Abbildung 2)



Der Grad der sichtbaren Lyse nach 4 Stunden Bebrüten ist aber offenbar abhängig von dem Ausmaß der "Initialzündung" der primären Antigen-, Antikörperreaktion, bedingt durch die Zahl der in Reaktion tretenden sensibilisierten Lymphocyten. Die Cytolyse tritt in 4 Phasen, die unter dem Mikroskop verfolgbar sind, in Erscheinung: Stadium 1: Es kommt zu einer Quellungsphase der Zellen, mikroskopisch erscheinen heftige Bewegungen der ganzen Zelle. Stadium 2: Die Zellmembran wird deformiert, wird gewellt bis zackig. Stadium 3: Das sich dauernd verändernde Bild der Zelle mit Einschnürungen und pseudopodienartigen Fortsetzungen ändert sich abrupt durch plötzliches Einreißen des Zelleibes an einer Stelle, wobei es zum Plasmaaustritt kommt. Stadium 4: Es finden sich nur Anhäufungen von Zelltrümmern. (Abbildung 3)



Um die klinische Aussagekraft des Lympho-Leukocytolyse-Testes zu objektivieren, wurden zunächst Kontrolluntersuchungen bei Gesunden angestellt und hierzu 15 jugendliche Personen (Alter von 17 - 30 Jahren) und 9 Diabetiker verschiedenen Alters ohne Hochdruck herangezogen. Bei dieser Gruppe fand sich erwartungsgemäß keine Cytolyse auf Tonsillen- und Streptokokkenantigen, ebenso keine Lyse gegen Nierenantigen (Tabelle 1). Nur bei den Fällen 9 und 22 der Tabelle 1 fand sich eine erhöhte Lyse auf Nierenantigen. Im 1.Fall war kurz vorher eine Operation nach einer Sinusitis maxil., im 2.Fall eine Tonsillektomie vorausgegangen. Spätere Kontrolluntersuchungen ergaben auch bei diesen beiden Patienten keine pathologische Lyse mehr.

Eine weitere Gruppe ergab sich durch Testung von 14 jugendlichen Patienten, die ursprünglich als gesunde Kontrollen gelten sollten. Es bestand zum Zeitpunkt der Untersuchung keine klinische Erkrankung und keine objektiven Entzündungserkrankungen. Trotzdem wies diese Patientengruppe gegen das Tonsillenantigen eine erhöhte Cytolyse von 26% im Mittel auf. Auch eine Cytolyse gegen Nierenantigen mit 28% im Mittel war festzustellen. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde eine Suche nach chron. Herden durchgeführt (Tabelle 2). Bei allen 14 Jugendlichen fand sich als Erklärung der gefundenen patholog. Cytolyse eine chron. Tonsillitis. Interessanterweise reagierten dabei auf das Streptokokkenantigen aber nur 6 von 14 der Getesteten. Dieses Ergebnis stimmt mit früheren Arbeiten (Black/Hiller E.) nicht überein. Diese Autoren fanden bei chron. Tonsillitisfällen, die aus klinischer Notwendigkeit zur Tonsillektomie stationär aufgenommen wurden, eine hohe Cytolyse gegen Streptokokken- und Tonsillenantigen. Zu berücksichtigen ist jedoch die Tatsache, daß, wie schon erwähnt, die jetzt getestete Gruppe zur Zeit der Durchführung der Untersuchungen

keine subjektiven Beschwerden und keine entzündliche Reaktionen auswies. Offenbar ist dies die Ursache für den unterschiedlichen Ausfall der Cytolyse gegen Streptokokkenantigen.

Diese Ergebnisse an einer besonderen Gruppe unserer Kontrollpersonen ist aber als neuerlicher Beweis dafür anzusehen, daß die Leukocytolyse gegen spezif. Antigene als klinische Suchreaktion Bedeutung hat, da sie (Tabelle 1) beim Gesunden nicht auftritt. Beobachtet man eine pathol. Cytolyse gegen ein Antigen, so bedeutet dies, daß Antikörper gebildet wurden, offensichtlich ein chron. Prozeß im Gange ist. In diesem Zusammenhang war die Feststellung überraschend, daß scheinbare gesunde Kontrollpersonen (Herdträger), und Diabetiker ohne Hochdruck (Tabelle 10), isoliert eine erhöhte Cytolyse gegen Nierenantigen aufwiesen.

Von Bedeutung erschien die Frage, in wieweit eine mit unserer Methode erfaßte zelluläre Allergie bei mehrfachen Untersuchungen über verschiedene Zeitabstände eine Konstanz aufweisen würde.

Bei 23 Patienten wurde die Leukolymphocytolyse zwei bzw. drei Mal durchgeführt. Entsprechend dem jeweilig wechselnden immunologischen Zustand der Patienten ergaben sich jedoch nur in einem kleinen Teil der Fälle erhebliche Schwankungen. Die Leukocytolyse gegen Tonsillen- und Streptokokkenantigen war hierbei stärkeren Schwankungen unterworfen, die gegen Nierenantigen weitgehend konstanter (bis auf 4 Fälle), ein Umstand, der auf die Möglichkeit eines ablaufenden Immunprozesses besonders an der Niere hinweisen könnte. Der zeitliche Abstand zwischen 2 Testungen dürfte auch durch Situationen, die die Aktivität des Immunsystems zu verändern in der Lage sind, eine unübersehbare Rolle spielen. Eine gewisse Unsicherheit der Methode

liegt in der Alterung der Testantigene, die zu beachten ist und der durch Verwendung immer wieder frisch hergestellter Testantigene abzuhelfen ist.

Nach diesen Kontroll- und Vorversuchen gingen wir an die eigentliche Problemstellung heran, in wieweit beim Hochdruckpatienten und beim Hochdruckpatienten, dessen Krankheit mit einem Diabetes mell. kompliziert ist, (als Ursache oder Folge) Antikörper gegen Gewebseiweiß der Tonsille und Niere bzw. gegen Streptokokkenantigen nachweisbar wären.

Zur Untersuchung gelangten insgesamt die Seren von 130 Patienten. Davon waren 58 Männer und 72 Frauen. Unter diesen fanden sich 90 Patienten mit Dauerhochdruck, 2 Patienten hatten lediglich einen transistorischen Hochdruck (Steineinklemmung), 3 Patienten wiesen nur eine patholog. diastol. Blutdruckerhöhung auf. Der Rest von 38 Patienten schlüsselte sich auf in 8 Diabetiker ohne Hypertonie, 1 Fall von kindl. Diabetes mell., 14 Personen mit chron. Tonsillitis und 15 Kontrollen (Tabelle 5), über die bei den Vorversuchen bereits berichtet wurde.

Das Alter der getesteten Patienten mit Hochdruck war durchschnittlich hoch, so hatten wir von 92 Patienten 19 zwischen 40 und 60 Jahren, 3 Patienten unter 40 Jahren, der Rest über 60 Jahre. Es handelte sich vorwiegend um arteriosklerotische bedingte Hochdruckformen, deren ursprüngliche Entstehung aus einem essentiellen Hochdruck abgeleitet werden konnte, und bei denen im Laufe der Zeit die hinzutretende Arteriosklerose der Nierengefäße zunehmend in Erscheinung trat. (Tabelle 7). Anamnestisch zu eruierende postnephritische Hypertensionen waren nicht in unserem Krankengut enthalten. Mit Hilfe von Kreatinin- und Harnstoffbestimmungen, sowie der Bewertung des systolischen und diastolischen Blutdrucks in pathologisch und nicht

pathologisch, wurde eine kleine Gruppe renaler Hochdrücke abgesondert. (s. Gesamtaufstellung)

Im Hinblick auf unsere Fragestellung des Nachweises der Gewebssensibilisierung gegen verschiedene Antigene beim Hochdruckpatienten, interessierte die Gruppe der "alten" Hypertoniker, da gerade bei ihnen die Möglichkeit einer jahrzehntelangen Einwirkung von verschiedenen chron. Herden besonders gegeben war. Eine Abgrenzung der Patienten mit Hochdruck allein und solchen mit Diabetes mell.-Komplikation erschien uns ebenfalls untersuchungswert, da unter Umständen bei diesen Hypertonikern durch den Diabetes bedingt zusätzliche schädigende Faktoren zu erwarten waren; ist doch beim Diabetiker oft eine frühzeitige Beteiligung der Niere bekannt. (Tabelle 4) In Tabelle 4 wird die Unterteilung unseres Patientengutes in Patienten mit Hochdruck (Gruppe 1) und in solche mit Hochdruck und Diabetes mell. (Gruppe 2) vorgenommen. Beide Gruppen, 1 und 2, lassen sich wiederum in Hochdruckformen mit renaler und ohne renaler Beteiligung differenzieren. (Kreatinin etc.) Sieben Fälle wiesen eine klinisch nachweisbare Veränderung der Nierenparameter auf, 83 Fälle nicht oder noch nicht; in 27 von 90 Fällen, das sind 30%, fand sich bei diesen Hochdruckpatienten (Gruppe 1 und 2) eine signifikante Lyse gegen Streptokokkenantigen und dies unabhängig von der Tatsache, ob der Hochdruck von renalen Faktoren kompliziert war oder nicht.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Sturm A. (53) fand sich demnach in unserem Krankengut der Nachweis einer Sensibilisierung gegen Streptokokken-Antigen offensichtlich weniger stark aufgebildet.

Ganz allgemein wird aus unserer Tabelle der Gesamtzusammenstellung der Fälle ersichtlich, daß sich verschiedene Kombinationen von Lyse-Mustern ergaben. Dabei beobachteten

wir, daß bei allen Hochdruckformen eine gegen Nierenantigen auftrat. 30% der Hochdruckpatienten sowohl mit als auch ohne nachweisbare renale Beteiligung wiesen Antikörper gegen alle drei getesteten Antigene (Streptokokken, Tonsille, Niere) auf. Typ 1 (+++) 16 von 90 Patienten = 18% der Fälle, liessen keine Antikörper gegen Streptokokken erkennen, wohl aber wiesen sie eine patholog. Lyse gegen Nieren- und Tonsillenantigen auf. Bei allen diesen Patienten fand sich eine Harnstofferhöhung, ein Umstand, der klinisch die renale Beteiligung bei dieser Hochdruckform anzeigt. (Tabelle 6) Muster: Typ 2 (-++)

Das Hauptkontingent stellten jedoch Patienten mit einer hohen Lyse, isoliert gegen Nierenantigen, dar (52% der Fälle) bei fehlenden Lysen, d.h.aber fehlender Antikörperbildung gegen die beiden anderen Antigene. Muster: Typ 3 (--+) Eine Cytolyse allein gegen Streptokokken fand sich in keiner der getesteten Fälle.

Der Ausfall der Cytolyse-Kombinationen erschien zunächst unverständlich, da es sich bei allen getesteten Fällen um klinisch manifeste Hochdruckformen handelte und bei der Einheitlichkeit der Gruppen nicht zu erwarten war, daß sich in Bezug auf spezielle Sensibilisierung differente Reaktionstypen unterscheiden würden, die wiederum zur Untergruppenbildung führen würden. In beiden Gruppen der Hypertension (nicht renale, 83 Fälle und renale 7 Fälle) traten aber alle Kombinationen auf, sodaß sich die Frage aufdrängte, ob nicht für gewisse Gruppen pathogenetisch gleiche ätiologische Momente bestünden. Im Hinblick auf die durch unsere Methode erfaßte Antikörperbildung wären dies allergische Vorgänge mit der entsprechenden immunologischen Reaktion gegen Streptokokken-Antigen oder Eiweißabbaustufen von ursprünglich körpereigenem Gewebe.

Muster: Typ 1

Bei Typ 1 (+++) ist anzunehmen, daß, wie im theoretischem Teil ausgeführt, ein Streptokokkeninfekt ursprünglich die Auslösung der Sensibilisierung bewirkte, die Sensibilisierung gegen körperfremd gewordene Tonsilleneiweiß-Bestandteile dann sekundär erfolgte. Die Vorgänge, geschildert am Modell der Tonsille, dürften so ablaufen, daß zunächst nur ein Streptokokkeninfekt lokal in den Krypten abläuft. Gegen diese Streptokokkenpenetration mobilisiert der Körper die spezifische und unspezifische Abwehr, und es kommt zum Bild der immunologischen Abwehrreaktion mit Ausbildung humoraler und zellständiger Antikörper. (ASL-Titer erhöht) Der lokale Infektionsherd führt aber auch zur Mitreaktion bis zum Untergang der Gewebssubstanz, die dadurch körperfremd wird und ihrerseits zur Antikörperbildung Anlaß geben kann. Die dabei am Ort der lokalen Auseinandersetzung stattfindende Antigen-, Antikörper-Komplexbildung vermag nach Haurowitz F. (30) ihrerseits als Antigen zu wirken, sodaß neuerlich Antikörper dagegen induziert werden. Die Perpetuierung des zunächst lokalisierten Prozesses im Sinne der chronischen Tonsillitis würde damit erklärt. Weiterhin wird verständlich, daß als Folge der jetzt immunologischen Auseinandersetzung der Organismus mit Antigenen in Form von Tonsillengewebsabbaustufen und Streptokokkenfraktionen unaufhörlich konfrontiert wird und es damit zu weiteren immunologischen Reaktionen z.B. an der Niere vom Typ der zellulären Allergie kommt.

Wir stellten fest, daß bei ca. 30 % aller getesteten Hochdruckformen und ca. 39 % der Hypertensionen ohne Diabetes das Cytolysemuster +++ aufwiesen. Bei Fällen, in denen der Streptokokkeninfekt noch aktiv war, fand sich als Nachweis der humoralen Reaktion ein erhöhter ASL-Titer (Methode nach Kalbak K. in der Modifikation nach Scheiffarth F. (61,62). Bei unseren Fällen war dies relativ selten, da man schon im Hinblick auf das hohe Durchschnittsalter der getesteten Personen vorwiegend eine zelluläre Allergie erwarten konnte. Bei einer Gruppe von 27 Patienten (Tab.4

Gruppe I 1/II 2) zeigte sich das eigentümliche Phänomen, daß bei Vorhandensein einer patholog. Lyse auf Streptokokkenantigen immer eine noch höhere Lyse auf das Tonsillenantigen zu finden war. Die stark erhöhte Cytolyse gegen dieses Tonsillenantigen erlaubt den Rückschluß auf das Vorhandensein einer zellulären Allergie und zwar gegen Körpereiweiß (Tonsille), das unter bakterieller Mitwirkung von vorwiegend Streptokokken durch eine Entzündung körperfremd geworden war und damit als Antigen wirksam werden konnte. Die interessante Tatsache der Staffelung der prozentualen Mittellysenhöhen auf die Antigene beginnend beim Streptokokkenantigen mit der kleinsten Lyse über die Cytolyse auf Tonsillengewebsantigen bis zur höchsten Lyse auf Nierenantigen möchten wir als Folge des oben geschilderten Induktionsprozesses einer Sensibilisierung des Organismus, basierend auf einem ursprünglichen Streptokokkeninfekt mit sekundärer Autoantigenbildung, werten. Tabelle 6 b zeigt, daß die Mittelwerte der Lysen bei bestehender Lyse gegen Streptokokken grundsätzlich auf Tonsillen- und Nierenantigen höher liegen, als in Tabelle 6 a, die die Fälle ohne Lyse gegen Streptokokken beinhaltet.

Eine Stütze für die Vorstellung, daß Antigen-,Antikörper-Komplexe pathologisch wirksam werden, gibt Schäfer H.E. (37), der immunofluoreszenzmikroskopisch den Nachweis führte, daß bei einer Glumerulonephritis Antigen-, Antikörper-Komplexe unter Komplementschwund in der Niere feststellbar waren und es dadurch zur Schädigung im Sinne der chron. Nephritis kam.

Eine weitere Schädigungsmöglichkeit durch immunologische Reaktionen besteht darin, daß durch eine sog. Kreuzreaktion eine Antikörperwirkung auf gesundes Nierengewebe einsetzt. Streptokokken haben bekanntlich in ihrer Protein-

struktur Teilfraktionen, die Stimulatoren für die Antikörperbildung darstellen, wobei diese dann gleichzeitig als Antikörper auch gegen Niere wirksam werden.

Wir sind der Meinung, daß das Chronischwerden eines immunolog. bedingten entzündlichen Prozesses an der Niere nach den gleichen Gesetzen verläuft wie auch an der Tonsille, (Hiller E. und Black V. (39) zumal histologische Untersuchungen bei der chron. Tonsillitis eine erhebliche Lymphocyteninfiltration des Organs zeigten. Shier K. (63) führte experimentell durch eine bestimmte Anfärbemethode den Nachweis, daß die erwähnte Immigration von Lymphocyten durch immunkompetente Lymphocyten erfolgt.
Im Hinblick auf unsere Untersuchungen, die bekanntlich die zelluläre Allergie erfaßt, konnten wir eine pathologische Lympholeukocytolyse gegen das durch die Entzündung abgebaute Eiweiß der Tonsille erwarten (Tabelle 2), die sich auch tatsächlich fand.

Die Tatsache, daß wir bei allen Fällen der Cytolyse Typ 1 eine Antikörperbildung gegen Niere nachwiesen, läßt den Schluß zu, daß auch bei den scheinbar essentiellen, sklerotischen Formen des Hochdrucks echte renale Komponenten immunologischer Art im Spiel sind. Hierbei kann über eine Ablagerung von Antigen-, Antikörper-Komplexen in den Glumerulie und Gefäßen oder über eine sog. Kreuzreaktion mit geschildertem Angriff auf gesundes Nierengewebe diskutiert werden.

Auch eine vorhergehende Irritation des aktiven Mesenchyms durch einen chron. Infekt gefolgt von Stoffwechselveränderungen im Mesenchym und sekundär erhöhter Einlagerung sklerogener Substanzen im Sinne der Arbeiten von Junge-Hülsing (12) wäre denkbar. Diese Irritation des Bindegewebsstoffwechsels insbesondere eine solche des Gefäßbindegewebes würde Einfluß auf die Gefäßregulation bzw.

Gefäßlumenweite haben, wodurch Beobachtungen von Marguth F. (65) über isolierte Spasmen am Hirngefäßsystem nach Aneurysma-Blutungen eine Klärung fänden. Bei Aneurysmen der Hirngefäße wurden weiterhin perivasculär erhebliche Lymphocyteninfiltrationen gefunden, ein Hinweis auf mögliche hierbei ablaufende immunologische Reaktionen am Gefäßbindegewebe.

Im Zuge unserer Untersuchungen führten wir Versuche mit Patienten der Neurochirurgie durch. Es handelte sich um 7 Fälle von Aneurysmen; außerdem wurde ein Patient mit bösartigem Hirntumor und einer mit gutartigem Hypophysentumor untersucht. Die Cytolyse-Teste mit den Patienten mit Aneurysmablutung waren alle ohne Ausnahme stark positiv. So fand sich eine pathologische Lyse gegen Streptokokken-Antigen mit 25% bis 60%. Statt des Tonsillen-Antigenzusatzes wurden in diesen Versuchen Humanalbumin-Abbaustufen verwendet, die zu einer Lyse von 30% bis 70% führten. Hierbei scheint eine Abhängigkeit von Zeitpunkt und Häufigkeit der Aneurysmablutung und der Durchführung der Cytolyse-Testung zu bestehen. So waren Teste, die kurz nach der Blutung durchgeführt wurden, stärker positiv als später ausgeführte. Es ergab sich eine Lyse von 70% bei einer Patientin, der ca.3 Wochen nach Auftreten der ersten Aneurysmablutung Blut abgenommen wurde, und die sich bei Blutabnahme im Finalstadium befand, während eine Lyse von 30% bei Patienten auftrat, bei denen 2 Monate nach dem ersten Auftreten der Aneurysmablutung Blut abgenommen wurde und die schon chirurgisch versorgt waren. Bei einem gutartigen Hypophysentumor wurde dagegen eine nur 10% ige Lyse beim Albumintest beobachtet.

I = Streptokokken (verwendetes Antigen)
II = Human-Albumin(mit Trypsin abgebaut)(verwendetes Antigen)
III = Mischung aus Streptokokken plus Albumin 50 ; 50

Pat.1 54 Jahre	4 Aneurysmablutungen ab 1.11.67 in kurzen Abständen	I: 45% II: - III: -	I: 60% II: 30% III: 38%
Pat.2 56 Jahre	2 Aneurysmablutungen	I: 51% II: - III: -	
Pat.3 40 Jahre	4 Aneurysmablutungen	I: 54% II: - III: -	
Pat.4 35 Jahre	2 Aneurysmablutungen	I: 60% II: 50% III: 62%	
Pat.5 59 Jahre	1 Aneurysmablutung	I: 45% II: 32% III: 50%	
Pat.6 46 Jahre	2 Aneurysmablutungen	I: 58% II: - III: 60%	
Pat.7 41 Jahre	3 Aneurysmablutungen	I: 50% II: 70% III: 55%	
Pat.8	bösartiger Tumor Großhirn	I: 42,5% II: 60% III: 36%	
Pat.9	gutartiger Hypophysen- Tumor	I: 25% II: 12% III: -	

Muster: Typ 2 (-++)

Tabelle 6 zeigt Fälle, bei denen sich eine Lyse gegen Tonsillen- und gegen Nierenantigen fand, eine solche gegen Streptokokkenantigen nicht vorhanden war.

Die Erklärung könnte darin liegen, daß bei diesen Fällen ein ursprünglicher Streptokokkeninfekt bereits abgeklungen war oder Jahre zurück lag. Dementsprechend fand sich keine humorale Reaktion im Sinne der ASL-Erhöhung und auch kein Nachweis einer zellulären Allergie durch unsere Methode. Im Sinne unserer oben gegebenen Erklärung der Perpetuierung eines immunologischen Prozesses ist es aber verständlich, daß wir dennoch Cytolysen auf die beiden anderen Antigen (Tonsille und Niere) fanden. Eine andere Erklärung für dieses Phänomen wäre, daß eine Sensibilisierung gegen abakteriell entstandene Eiweißbruchstücke eingesetzt hat (Hiller E. (22,23). Bei dieser Form der Sensibilisierung vermögen Eiweißbruchstücke von den Polypeptiden bis zu den Aminosäuren entstehen, von denen bestimmte Fraktionen nach Komplettierung mit hochmolekularen Proteinen Allergene darstellen. Bei entsprechender Antikörperbildung vermögen diese genauso wie die streptokokkeninduzierten Antikörper die Veränderungen auch im Bereich der Nieren Anlaß zu geben (Rother K. (31). Wie die hohen Lysen auf Nierenantigen zeigen ist auch bei der Gruppe Typ 2 Hochdruckpatienten ohne nachweisbare Streptokokkensensibilisierung eine Beteiligung der Niere anzunehmen. Insofern ist die Tatsache, daß bei dieser Patientengruppe ein erhöhter Harnstoffwert als Ausdruck tubulären Geschehens gefunden wurde, von Bedeutung.

Muster: Typ 3 (--+)

Es handelt sich hierbei um die größte Patientengruppe von 63 Hochdruckpatienten, bei denen sich lediglich eine Lyse auf Nierenantigen fand. In den Reaktionstyp 3 ließen sich

auch Cytolysen bei 9 Diabetikern o h n e Hochdruck (Tabelle 10) einordnen, diese Tatsache führte zu der Überlegung, ob beim Diabetes mell. und bei einer gewissen Gruppe von Hochdruckpatienten ein gemeinsamer pathogener Mechanismus, nämlich eine Sensibilisierung gegen Nierenantigen, bestünde. Für den Diabetes mell. ist bekannt, daß bei der Mikroangiopathie allergische Reaktionen an den Nierengefäßen auftreten, die, wie durch immunofluorenszenmikroskopische Untersuchungen Schäfer H.E. (37) nachgewiesen wurde, durch exogen zugeführtes, in seinen Immuneigenschaften verändertes Insulin ausgelöst werden. Die von uns gefundene erhöhte Cytolyse gegen Nierenantigen könnte für den Diabetiker durch solche immunologische Reaktionen erklärt werden und für den Hypertoniker Typ 3 vermutet werden.

Nach dem Versuch, eine größere Übersicht über die von uns gefundenen Reaktionstypen zu geben, wird in folgendem über spezielle Ergebnisse berichtet. Insbesondere interessierten uns Faktoren, die die Lympholeukocytolyse zu beeinflussen in der Lage sein konnten.

Cytolyse und Alter:

Tabelle 7 zeigt unsere Hochdruckfälle aufgeschlüsselt nach Altersgruppen 40-60 Jahre und über 60 Jahre, es handelt sich um 87 Fälle incl. 6 Fälle renaler Hypertension. Die gefundene Cytolyse gegen Tonsillenantigen ergab in der Altersgruppe von 40-60 Jahren eine mittlere Lyse von 30 %. Bei den Pat. über 60 Jahre verminderte sich die Lyse ganz allgemein wieder. Diese Beobachtung käme sicher noch deutlicher heraus, wenn wir vermehrt jüngere, in ihrem Immunsystem noch reaktionsfähigere Patienten gehabt hätten. (Nur 3 Fälle unter 40 Jahren) Eine Abnahme der immunolog. Reaktionsfähigkeit mit zunehmendem Alter ist bekannt. Allerdings fand sich bei Auftrennung der Gesamtzahl in Un-

tergruppen mit einer nachweisbaren Sensibilisierung gegen Streptokokken oder ohne diese (Tabelle 7, Gruppe 1 a und 1 b) insofern ein Unterschied, als bei noch Vorhandensein einer Allergie gegen Streptokokken die anderen Cytolysenhöhen gegen Tonsille und Niere auch im Alter erhöht blieben.

Cytolyse und Höhe des systolischen Blutdrucks:

Tabelle 8 zeigt den Versuch, Relationen zwischen dem erhöhten systolischen Blutdruck der Hypertoniker der bei ihnen gefundenen Lyse gegen die drei Antigene zu erkennen. Es handelt sich um 87 Patienten in dieser Gruppe. Die gewerteten Blutdrücke stellen den Mittelwert aus mindestens 2 Messungen dar. Die Einstufung als Hypertoniker geschah nach den Empfehlungen der WHO 1965, als Grenzwert wurde 160 mm Hg angenommen, bei Patienten unter 40 Jahren 145 mm Hg.

In allen Fällen von Hochdruck fand sich eine Cytolysenerhöhung gegen Niere, die jedoch dem Blutdruckanstieg nicht parallel verlief, jedoch bereits bei Werten von 160 mm Hg deutlich in Erscheinung trat. Ein Begleitdiabetes veränderte das Bild nicht (Tabelle 8, Gruppe A3 und A5). Zusätzliche sensibilisierende Momente durch den Diabetes waren nicht ersichtlich. Ebensowenig hatte die besondere Cytolysekonstellation der Gruppe (Tabelle 8, Gruppe A2), bei der sich hohe Lysen gegen Tonsillen- und Streptokokkenantigen zeigten, Einfluß auf die Blutdruckhöhe.

Cytolyse und Höhe des diastolischen Blutdruckes:

Tabelle 9 zeigt die Beziehung der Höhe des diastolischen Blutdrucks und der gefundenen Leukocytolyse. Das Patientenmaterial wurde gegliedert in 3 Gruppen. 1. Gruppe diastolischer Blutdruck 95 - 100 mm Hg (28 Fälle).

2. Gruppe diastolischer Blutdruck 100 - 110 mm Hg (20 Fälle), 3. Gruppe diastolischer Blutdruck ab 115 mm HG (13 Fälle). Es handelt sich demnach in dieser Gruppe um 61 Fälle mit diastolischem erhöhtem Blutdruck. Eine Abhängigkeit der Höhe der gefundenen Cytolysen von der Höhe des diastolischen Blutdruckes war nicht zu ersehen. In allen 3 Gruppen der diastolischen Blutdruckwerte fand sich die bekannte konstante Cytolysen-Erhöhung gegen Nierenantigen, wobei bereits bei geringer Erhöhung des diastolischen Blutdruckes eine hohe Cytolyse gegen Niere zur Beobachtung kam (1. Gruppe).

Was den Einfluß eines Diabetes in dieser Beobachtungsreihe anbelangt, so zeigt sich bei den Fällen Tabellen 7, 8 und 9, daß sich dieser erstaunlicherweise besonders häufig in der Untergruppe der Hypertoniker findet, in der keine Cytolyse gegen Streptokokken- und Tonsillenantigen gefunden wurde. Es wäre möglich, daß der früher geschilderte immunologische Induktionsprozeß über einen Streptokokkeninfekt für diese Fälle nicht abgelaufen ist, sondern primär andere Vorgänge evtl. über eine Sensibilisierung durch exogen zugeführtes Insulin im Sinne von Irmscher und Schäfer (67,37) abliefen. Anamnestisch war bei diesen Patienten nicht zu eruieren, ob zuerst der Diabetes bestand und dann der Hochdruck auftrat oder umgekehrt. Das Zusammentreffen von Hochdruck und Diabetes scheint aber auf unsere Cytolyse in sofern Einfluß zu haben, als daß die bekannte Cytolyse auf Nierenantigen beim Diabetiker mit dem Auftreten einer Hypertonie sprunghaft in die Höhe geht. Bei 9 Diabetikern ohne Hochdruck zeigte sich dies Verhalten im Vergleich zu Hypertonikern mit Diabetes, daß die Cytolysewerte gegen Niere vom Mittel 23% Lyse beim unkomplizierten Diabetes auf Cytolysewerte gegen Nierenantigen von 40 bzw. 38 % anstieg, sobald der diastolische Blutdruck erhöht war (bei diastolischem Blutdruck 95 - 110 mm Hg). Auch bei Erhöhung des systolischen Blutdruck-

wertes kam es sofort zu einer pathologischen Cytolyse auf 38 bzw. 40 % (bei 160 mm - 180 mm Hg).

Cytolyse und Ausfall des Antistreptolysintiters:

Im Beginn dieser Arbeit wurde darauf hingewiesen, daß Sturm (15) bei 57 % ihrer untersuchten Fälle von Hypertension eine Erhöhung des ASL fanden. Im Rahmen unserer Cytolyse-Untersuchungen wurde bei 42 Patienten der ASL nach der Methode von Kalbak in der Modifikation von Scheiffarth und Legler (61,62) unter der Verwendung von Reagenzien von Boehringer bestimmt. (Tabelle 11) Der Normalwert lag mit dieser Methode bei 100 - 125 I.E.

In 23 von 42 Fällen lagen die gefundenen ASL-Werte in der Größenordnung bis 100 I.E., in 13 Fällen bis 200 I.E., und nur in 6 Fällen, das sind 14 %, zwischen 250 und 800 I.E. Diese Diskrepanz zwischen den Ergebnissen von Sturm A. und unseren, dürfte sich aus der Verwendung des Patientenmaterials erklären. Wir testeten hauptsächlich ältere Hypertoniker, bei denen häufig auch eine zelluläre Allergie gegen Streptokokken, wie früher ausgeführt wurde, vermißt wurde. Ein gleichzeitiges Vorhandensein einer erhöhten Cytolyse gegen Streptokokkenantigen und einer ASL-Erhöhung war demnach nur in wenigen Fällen zu finden und auch zu erwarten. Wurden beide Werte erhöht gefunden, so mußte daraus geschlossen werden, daß bedingt durch einen klinisch erst kürzlich rezidiv. abgelaufenen Streptokokkeninfekt sowohl humorale wie zelluläre Antikörper vorhanden waren. Beim chron. Herd (Tonsillitis chronica) ist dies aber besonders im höheren Lebensalter selten.

Zusammenfassung

I. Gesunde Personen haben keine Cytolyse, d.h. keine nachweisbaren zellulären Antikörper (immunkompetente Lymphocyten) gegen Streptokokken-, Tonsillen- oder Nieren-Antigen).

II. Zeigten sich bei scheinbar gesunden Kontrollpersonen erhöhte Cytolysen gegen Streptokokken-, Tonsillen-,Nierenantigen, war eine Suche nach einer chron. Entzündung (chron. Tonsillitis) erfolgreich. Fanden sich Antikörper gegen Tonsilleneiweiß, war gleichzeitig auch eine Antikörperbildung gegen Niereneiweiß vorhanden. Der Antikörpernachweis bei diesen Herdträgern gegen Streptokokken tritt gegenüber der gegen Tonsille und Niere seltener auf (ca. 40 %). Die Lympho-Leukocytolyse stellt eine brauchbare Suchreaktion auf chron. Herde (bei Verwendung von Tonsillenantigen-chron. Tonsillitis) dar.

III. Bei 90 Patienten mit Dauerhochdruck, darunter 87 ohne nachweisbare renale Beteiligung und 46 mit der Komplikation eines Diabetes mellitus fanden sich folgende Ergebnisse: Von 46 Patienten (Hochdruck und Diabetes) hatten 9 = ca. 19 % eine erhöhte Cytolyse gegen Streptokokkenantigen, von 44 reinen Hypertonikern, jedoch 18 = 41 %. Die Möglichkeit des verstärkten Einflusses eines chron. Streptokokkeninfektes bei dieser Gruppe ist zu diskutieren. Im Mittel fand sich demnach bei allen Hochdrücken eine Cytolyse von 30 % als Ausdruck der chron. rezidiv. Auseinandersetzung des Organismus mit dem Streptokokkenantigen. Alle Fälle hatten eine erhöhte Lyse gegen Nierenantigen, eine Feststellung, die an den Ablauf eines Auto-Immunprozesses an der Niere denken läßt.

IV. 30 % aller Hochdruckpatienten sowohl mit als auch ohne nachweisbare renale Beteiligung wiesen Antikörper gegen alle 3 getesteten Antigene auf.

V. Es fanden sich bei allen Gruppen (nicht renal, renal, mit Diabetes, ohne Diabetes) Cytolysekombinationen:

vom Typ 1 (Cytolyse gegen Streptokokken-, Tonsille- und Nierenantigen)
vom Typ 2 (fehlende Lyse gegen Streptokokken, patholog. gegen Tonsille und Niere)
vom Typ 3 (fehlende Lyse gegen Streptokokken und Tonsille bei patholog. Lyse gegen Niere) als häufigste Gruppe.

Diese Beobachtungen sprechen dafür, daß bei der Ausbildung des Hochdruckes pathogenetisch gleiche Momente (Sensibilisierung gegen verschiedene Antigene) zumindest als Teilfaktoren anzunehmen sind. Es wird die Vermutung geäußert, daß die gefundene Staffelung der prozentualen Cytolyse-Höhe beginnend beim Streptokokken-Antigen über die höhere gegen Tonsille zur höchsten Lyse auf Nierenantigen, Folge eines vom ursprünglichen Streptokokkeninfekt ausgehenden "Induktionsprozesses" mit Autoantigenbildung ist. Auch der abakterielle Weg, nämlich durch Veränderung körpereigenen Eiweißes dieses als Antigen wirksam werden zu lassen, ist zu diskutieren, wobei hierzu keine Streptokokkenbeteiligung nötig wäre. Diese Verhältnisse treffen unter Umständen bei rezidiv. Blutungen aus Aneurysmen der Hirngefäße, bei denen sich eine zelluläre Allergie gegen Streptokokken Abbaustufen aus Albumine fanden, zu.

VI. Ein Zusammenhang zwischen Lebensalter und Höhe der Cytolyse bestand nur insofern, als erfahrungsgemäß in höherem Alter die Immunantwort (Antikörperbildung)

geringer wird. Allerdings fand sich bei einer Hochdruckgruppe mit nachweisbarer Sensibilisierung gegen Streptokokkenantigen die Cytolyse gegen Tonsille und Niere auch beim älteren Menschen hochbleibend.

VII. Die Cytolyse verändert sich nicht mit der Höhe des Blutdruckes (systolisch), sie findet sich bereits bei einem Minimaldruck von 160 mm Hg systolisch als unteren Grenzwert bei beginnendem Hypertonus.

VIII. Ebensowenig geht die Höhe des diastolischen Blutdruckes mit der Zunahme der Cytolyse parallel. Bei Überschreitung des diastolischen Blutdruckes von 95 mm Hg beim Hypertoniker läßt sich bereits eine erhöhte Cytolyse gegen Nierenantigen nachweisen.

IX. Beim Zusammentreffen von Diabetes mell. und Hochdruck steigt die prozentuale Cytolyse gegen Nierenantigen gegenüber einer Kontrollgruppe von Hochdruckpatienten allein sprunghaft in die Höhe.

X. Der Antistreptolysintiter war nur in 14 % der Fälle erhöht. Beim älteren Hypertoniker (über 40 Jahren = 87Pat.) tritt, wie schon erwähnt, der akute Streptokokkeninfekt zugunsten der chron. Auseinandersetzung des Organismus mit Streptokokken, zurück, aber auch hier fand sich eine erhöhte Lyse gegen Streptokokken in nur ca. 28 %.

XI. Die zur Beobachtung gelangten funktionellen Spasmen (oft einseitig) der Hirngefäße beim rezidiv. blutenden Aneurysma könnten durch eine Sensibilisierung des Gefäßsystems (Gefäßbindegewebe), teils durch die sich bei der rezidiv. Blutung bildenden Abbaustufen von Bluteiweiß und in Hinblick auf das Auffinden von Antikörpern gegen Streptokokken und Albumin, andernteils durch eine vorausgegangene Sensibilisierung des Gefäßsystems durch Streptokokkeninfekte, erklärt werden.

Klinischer Ausblick

Aufgrund der vorgelegten Untersuchungsergebnisse ist bei Pathogenese von Gefäßregulationsstörungen, wie sie sich uns beim fixierten Hypertonus, bevorzugt beim Hochdruckpatienten ohne Diabetes und als funktionelle Spasmen an den Hirngefäßen beim Aneurysma darstellten, eine allergische Komponente mit Sensibilisierung wechselnden Ausmaßes gegen Streptokokken und Gewebsantigen (Tonsille) bzw. Blut-Albumin mit sekundärer Autoantikörperbildung gegen Niere anzunehmen.

Die Verhinderung der Ausbildung von Herden, wenn möglich durch deren frühzeitige Entfernung bzw. ein Desensibilisierungsversuch bei eingetretener Sensibilisierung wäre im Sinne der Prophylaxe anzustreben.

Kontrollen (gesund)

TABELLE Nr. 1 Fallzahl: 15 Patienten
(Angabe der Lysen in %)

Nr.	Pat.name	Alter i.Jhr.	Strept.-AG (%)	Tons.-AG (%)	Nier.-AG (%)
8	Z.H.	48	0	0	-
9	W.Z.	25	0	12	30
20	M.B.	20	0	0	0
22	W.H.	24	0	0	26
30	M.W.	17	0	0	17
37	M.P.	22	0	0	0
67	S.V.	28	0	0	0
107	R.S.	28	20	16	10
108	G.G.	78	8	10	0
126	H.G.	24	0	0	10
127	R.M.	24	0	0	0
131	G.R:	23	0	12	17
132	R.H.	23	0	0	14
133	E.K.	25	6	12	12
135	R.P.	23	0	0	15

Durchschnittslyse in % aller getesteten Personen auf:
Streptokokkenantigen: 2 %
Tonsillenantigen: 3 %
Nierenantigen: 10 %

TABELLE Nr. 1 a Paralellversuch bei 3 Patienten mit Antigenzusatz erhitzt auf 56 Grad Celsius (Tons.-Nier.-Antigen).

Nr.	Pat.name	Strept.-AG	Tons.-AG	Nier.-AG
118	W.R.	35	45	60
			50	70
123	M.M.	45	50	54
			54	60
136	S.T.	10	35	0
			47	0

Patienten mit Tonsillitis chronica

TABELLE Nr. 2

Fallzahl: 14 Patienten
(Angabe der Lysen in %)

Nr.	Pat.name	Alter i.J.	Strept.-AG (%)	Tons.-AG. (%)	Nier.-AG (%)
1	F.M.	77	14	30	-
7	R.M.	46	11	29	-
28	A.G.	17	24	25	30
29	A.P.	17	31	25	30
33	S.M.	24	20	20	29
36	W.R.	17	19	20	33
38	A.J.	34	33	30	40
57	S.R.	37	0	18	40
75	G.J.	18	30	30	57
128	F.A.	24	0	40	-
129	K.A.	23	0	30	23
130	D.R.	23	28	30	0
134	R.S.	23	0	20	0
136	S.T.	30	10	40	0

Durchschnitt der Lysen in % auf die drei Antigene (AG):

Strept.-AG: 15 %
Tons.-AG: 26 %
Nier.-AG: 28 %

Ergebnisse der Mehrfachtestungen

TABELLE Nr. 3 m=männlich w=weiblich Fallzahl: 23 Patienten (Angabe der Lyse in %)

Nr.	Pat.name	m,w	Alter i.Jhr.	Strept.-AG	Tons.-AG	Nier.-AG	Wiederholung nach ...Wochen
2	E.B.	w	44	47	66	-	1
				0	16	-	
5	S.S.	w	69	33	50	-	1
				-	26	57	2
				-	40	40	
44	K.L.	w	60	0	2	-	6
				8	16	41	3
				6	25	50	
50	B.K.	w	77	14	37	58	2
				0	0	10	
70	G.M.	w	62	0	0	62	3
				0	0	0	1
				0	0	20	
71	B.B.	w	76	15	16	40	3
				50	60	15	
73	Ö.J.	w	59	12	13	10	3
				0	10	39	
74	R.A.	w	60	18	10	19	4
				14	14	-	
81	P.M.	w	76	0	6	29	4
				31	31	34	
82	G.A.	w	43	0	0	0	1
				0	0	0	
84	M.J.	m	75	40	0	37	2
				0	0	28	
88	H.M.	m	81	0	0	-	2
				0	0	30	
92	L.R.	m	73	0	50	50	1
				0	11	52	
93	S.M.	m	47	10	13	40	1
				9	0	58	1
				0	20	77	
94	P.J.	m	68	0	23	60	1
				37	30	80	2
				0	0	70	
95	B.K.	w	77	20	17	60	1
				30	32	60	
96	W.E.	m	57	35	36	70	1
				30	40	55	
97	S.H.	m	45	6	14	65	4
				0	14	70	
110	K.B.	m	64	0	0	36	1
				0	0	56	
111	S.F.	m	78	26	51	53	1
				25	60	47	
113	B.S.	w	64	30	41	30	1
				27	46	40	
118	W.R.	m	76	31	37	66	2
				35	45	60	
123	M.M.	m	46	55	59	65	2
				45	50	54	

Übersicht der Verteilung der Hochdruckformen nach dem Lysemuster

TABELLE Nr. 4

Krankheitsbild:		Fallzahl (absolut)	
I) Hypertoniker (44 Fälle)	a) renal mit Lyse auf Strept.-AG	1	18
	b) nicht renal mit Lyse auf Strept.-AG	17	
	a) renal	2	26
	b) nicht renal	24	
II) Hypertoniker mit Diabetes mellitus (46 Fälle)	a) renal	3	37
	b) nicht renal	34	
	a) renal mit Lyse auf Strept.-AG	1	9
	b) nicht renal mit Lyse auf Strept.-AG	8	
	Gesamt:	90	

Verteilung des Krankenguts nach dem Geschlecht

TABELLE Nr. 5

	Zahl d.Pat.	männl.	weibl.
Hypertoniker (inclusive 2 Nierenstein-erkrankungen	48	19	29
Hypertoniker mit Diabetes	44	20	24
Chronische Tonsillitis	14	5	9
Kontrollen	15	8	7
reine Diabetiker (inclus. ein kindlicher Diabetiker	9	6	3
Gesamt:	130	58	72

Übersicht von Patienten mit dem Cytolysemuster: -++ (Typ 2)

TABELLE Nr. 6 a — Fallzahl: 16 Patienten

Nr.	Name	Blutdruck (mm/Hg)	Strept.-AG (%)	Tons.-AG (%)	Nier.-AG (%)	Harnstoff mg/%
1	F.M.	140/80	16	30	-	60
7	R.M.	140/95	11	29	-	46
23	H.A.	165/100	0	29	36	49
25	M.F.	190/90	0	27	45	45
50	B.K.	210/100	14	37	58	54
51	D.M.	180/130	0	22	50	-
53	S.A.	220/100	13	34	60	54
58	M.H.	200/70	9	37	48	75
83	F.H.	160/90	18	28	15	39
85	M.G.	160/90	0	30	10	50
99	W.E.	190/90	0	27	37	53
106	R.M.	180/95	0	26	40	55
117	S.J.	130/85	0	24	47	-
121	H.A.	165/95	0	30	37	51
124	G.A.	160/105	0	30	50	50
125	G.A.	185/90	19	21	35	79
		Mittel:	0	30	40	

TABELLE Nr. 6 b — Fallzahl: 27 Patienten

Übersicht von Patienten mit dem Cytolysemuster: +++ (Typ 1)

Mittel:	33 %	37 %	46 %

Anm.: Der angegebene Blutdruck in mm/Hg ist ein Mittelwert von mindestens zwei Messungen.

Das Alter im Verhältnis zu den Cytolysewerten (in %)

TABELLE Nr. 7

Fallzahl: 87 Patienten (im Alter über 40 Jahre)

		41-60 Jahre	61 Jahre und darüber
I) Hypertoniker gesamt (inclus. 6 renale Hyp.)	Strept.-AG	19 %	11 %
	Tons.-AG	30 %	18 %
	Nier.-AG	46 % (19)	38 % (68)
Ia) Alle (nicht ren.) Hypertoniker	Strept.-AG	3 %	4 %
	Tons.-AG	10 %	12 %
	Nier.-AG	50 % (11)	38 % (45)
Ib) Alle (nicht ren.) Hypertoniker mit Lyse auf Strept.-Tons.-AG	Strept.-AG	35 %	32 %
	Tons.-AG	43 %	36 %
	Nier.-AG	47 % (7)	43 % (17)
IA) Alle (nicht renal. Hypertoniker mit Diabetes	Strept.-AG	3 %	4 %
	Tons.-AG	6 %	9 %
	Nier.-AG	50 % (7)	42 % (27)
IIA) Alle (nicht ren.) Hypertoniker mit Diabetes mit Lyse auf Strept.-Tons. AG	Strept.-AG		30 %
	Tons.-AG		32 %
	Nier.-AG	(1)	45 % (7)
IB) Alle (nicht renalen) Hypertoniker	Strept.-AG	4 %	3 %
	Tons.-AG	16 %	16 %
	Nier.-AG	50 % (4)	36 % (18)
IIB) Alle (nicht ren.) Hypertoniker mit Lyse auf Strept.-Tons.-AG	Strept.-AG	36 %	33 %
	Tons.-AG	44 %	37 %
	Nier.-AG	47 % (6)	41 % (10)
Alle renalen Hypertoniker	Strept.-AG		6 %
	Tons.-AG		19 %
	Nier.-AG	(1)	50 % (6)

Anm.: Fallzahl in Klammern ( )

Systolischer Blutdruck im Verhältnis zur Lyse (mm/Hg, %)

TABELLE Nr. 8 Fallzahl: 87 Patienten

		160/170	180/190	200/220
A) Alle Hypertoniker	Strept.-AG	9 %	12 %	15 %
	Tons.-AG	17 %	20 %	23 %
	Nier.-AG	40 % (27)	40 %(41)	43 %(19)
A1) Alle nicht renalen Hypertoniker	Strept.-AG	2 %	3 %	5 %
	Tons.-AG	12 %	8 %	15 %
	Nier.-AG	40 %(20)	36 %(24)	44 %(13)
A2) Alle nicht renalen Hypertoniker mit Lyse gegen Strept.-Tons.-AG	Strept.-AG	30 %	33 %	33 %
	Tons.-AG	33 %	41 %	33 %
	Nier.-AG	40 %(6)	46 %(13)	42 %(4)
A3) Hypertoniker mit Diabet. mit Lyse auf Strept.-Tons.-AG (nicht renal)	Strept.-AG		30 %	
	Tons.-AG		34 %	
	Nier.-AG	(2)	45 %(5)	(1)
A4) Hypertoniker mit Lyse auf Strept.-Tons.-AG (nicht renal)	Strept.-AG	31 %	34 %	
	Tons.-AG	31 %	45 %	
	Nier.-AG	40 %(4)	52 %(8)	(3)
A5) Hypertoniker mit Diabetes (nicht renal)	Strept.-AG	4 %	2 %	6 %
	Tons.-AG	10 %	5 %	10 %
	Nier.-AG	38 %(12)	40 %(14)	46 %(7)
A6) Hypertoniker (nicht renal)	Strept.-AG	0 %	3 %	5 %
	Tons.-AG	14 %	14 %	22 %
	Nier.-AG	43 %(8)	35 %(10)	43 %(6)

Zahl der Patienten in Klammern ( )

Diastolischer Blutdruck im Verhältnis zur Lyse (mm/Hg, %)

TABELLE Nr. 9 — Fallzahl: 61 Patienten

		95-100	105-110	115-130
Alle Hypertoniker	Strept.-AG	10 %	18 %	10 %
(inclus. alle renalen)	Tons.-AG	18 %	25 %	13 %
	Nier.-AG	45 %(28)	40 %(20)	37 %(15)
Alle nicht renalen	Strept.-AG	4 %	5 %	0 %
Hypertoniker	Tons.-AG	14 %	10 %	10 %
	Nier.-AG	43 %(22)	36 %(9)	37 %(9)
Alle nicht renalen	Strept.-AG	33 %	36 %	
Hyperton. mit Lyse	Tons.-AG	40 %	43 %	
gegen Strept.-Tons.-AG	Nier.-AG	51 %(5)	46 %(9)	(3)
Pat.mit Diab.mit Hyper-	Strept.-AG			
tonus(nicht renal) mit	Tons.-AG			
Lyse auf Strept.-Tons. AG	Nier.-AG	(2)	(2)	(1)
Pat. mit Hypertonus	Strept.-AG		36 %	
(nicht renal) mit Lyse	Tons.-AG		44 %	
auf Strept.-Tons.-AG	Nier.-AG	(3)	47 %(7)	(2)
Pat.mit Hyperton.mit	Strept.-AG	4 %	6 %	
Diabetes	Tons.-AG	8 %	7 %	
(nicht renal)	Nier.-AG	40 %(14)	38 %(5)	(3)
Pat. mit Hypertonus	Strept.-AG	5 %		0 %
(nicht renal)	Tons.-AG	19 %		12 %
	Nier.-AG	34 %(8)	(3)	31 %(6)

Zahl der Patienten in Klammern ( )

Die prozentualen Lysen des Diabetikers (ohne Hypertonus) auf die Testantigene

TABELLE Nr. 10 Fallzahl: 9 Patienten

Nr.	Name	Alter	Strept.-AG(%)	Tons.-AG(%)	Nier.-AG(%)
60	P.M.	12 J.	0	0	0
61	B.M.	80 J.	0	0	17
68	E.M.	70 J.	19	19	31
80	H.A.	70 J.	15	18	17
82	G.H.	44 J.	0	0	0
84	M.J.	76 J.	0	0	28
89	L.K.	76 J.	0	0	0
112	S.G.	70 J.	0	0	44
117	S.J.	60 J.	0	24	47

Durchschnitt der Lysen: Strept.-AG: 4 %
(ohne kindl. Diabetiker) Tons.-AG: 8 %
Nier.-AG: 23 %

Gegenüberstellung von ASL mit der prozentualen Lyse auf die Testantigene

TABELLE Nr. 11 Fallzahl: 42 Patienten

Nr.	Name	Strept.-AG	Tons.-AG	Nier.-AG
3	M.G.	0	5	-
5	S.S.	33	40	57
6	R.F.	35	40	14
12	L.K.	40	40	-
13	S.Z.	10	19	-
15	A.F.	0	0	77
24	B.E.	0	0	12
25	M.F.	0	27	45
27	T.M.	0	40	-
54	S.P.	30	56	53
58	M.H.	9	37	48
59	N.F.	0	10	26
63	L.M.	30	56	47
69	M.A.	7	8	74
71	B.B.	15	16	40
73	Ö.J.	0	10	39
74	R.A.	14	14	19
77	D.A.	19	19	38
78	W.F.	0	15	53
79	H.O.	0	0	65
81	R.M.	0	6	29
83	F.H.	18	28	15
90	G.P.	24	21	30

bis 100 I.E.

Fortsetzung zu TABELLE Nr. 11

Nr.	Name	Strept.-AG	Tons.-AG	Nier.-AG	Nr.	Name	Strept.-AG	Tons.-AG	Nier.-AG
1	F.M.	47	66	-	4	H.K.	3	19	-
11	R.E.	9	27	-	26	F.S.	10	15	-
17	S.E.	24	25	47	44	K.L.	0	2	-
21	B.T.	21	25	45	55	G.A.	38	55	69
23	H.A.	0	29	36	87	B.J.	0	0	-
34	K.K.	39	53	67	88	H.M.	0	0	30
43	F.G.	0	0	38					
50	B.K.	14	37	58					
62	W.A.	40	48	-					
70	G.M.	0	0	17					
76	G.E.	0	0	29					
86	N.H.	26	20	-					
91	R.M.	0	0	60					

bis 200 I.E. über 200 I.E.

Anm.: ASL in I.E. gemessen
Lyse in %

Pat. No Name	Strept.A.G. Tons.A.G.	Nieren A.G.	Alte	Blut [illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	Chole- terin	Konz.Vermögen	SG	SG n. BKS
1 P.M.	16 30	-	77	140/ 80	230	100	60	0,85				
2 B.E.	47 66	-	45	205/110	-	140	102	1,7	-	1022		
3 M.G.	o 5		65	220/100	350	100	98	1,4	-			24/55
4 H.K.	3 19	-	67	240/100	160	250	48	1,5	265			42/56
5 S.S.	33 40	57	70	195/ 90	255	100	40	1,2	-			11/33
6 R.P.	35 40	74	59	150/105	260	100	30	1,25	340	1024		5/13
7 R.M.	11 29		36	140/ 95	-	666	46	o,9	-			2/ 4
8 Z.H.	o o		4	135/ 90								
9 Z.D.	12 12		25	120/ 85								
10 S.J.	11 22		60	150/ 85	-		30				16	46/90
11 R.B.	9 27		68	160/ 85	240	105	100	2,0		1012		6/16
12 C.K.	40 40		87	160/105	350	100	36	o,95	-			
13 S.Z.	10 19		82	205/110	400	100	42	1,15	250			18/38
14 S.P.	8 o	61	66	245/130	-	-	25		-		9 8	31/61
15 A.F.	o o	77	69	195/110	600	100	61	2,8	-			20/45
16 A.G.	22 24	78										
17 S.E.	24 25	47	65	160/ 90	[illegible]		[illegible]	o,75				10/21
18 S.W.	17 20	82	68	165/ 90			2	1,1	-		10 10	10/27
19 K.M.	23 26	75	69	180/ 80	[illegible]			1,0	-			9/18
20 M.B.	o o	o	20		-							
21 B.T.	21 25	45	83	160/ 90	[illegible]		30	1,5	-			17/18
22 W.H.	- o	26	24	140/ 80								
23 H.A.	o 29	36	37	165/100	390	[illegible]	[illegible]	1,3	-			8/21
24 B.E.	o o	12	45	140/ 90	[illegible]			[illegible]				2 /30
25 M.P.	o 27	45	75	190/ 90	240	[illegible]	45	2,0				26/52
26 T.S.	10 15		60	[illegible]			-	-		-		
27 T.M.	o 40		81	210/110	460				-			
28 A.G.	21 25	30	17	(normal)								
29 A.P.	24 25	30	1									
30 . .	o	10	17									

31	B.M.	4	18	44	82	190/110			85	1,8	-					21/52
32	Z.P.	o	o	o	76	190/110	520	-	76	-	-					21/46
33	M.M.	2o	2o	29	26	-										
34	K.K.	39	53	67	5o	210/110	370	125	-	1,46	-	1018				
35	P.A.	o	o	1o	74	240/120	270	-	52	-	180					3o/45
36	W.R.	19	2o	33	24	120/ 85										
37	M.P.	o	o	o	22	125/ 85										
38	A.I.	33	3o	39	38	135/ 9o										
39	K.F.	3o	28	38	65	195/120	-	-	65	-	-	1016				
4o	E.K.	38	22	19	85	2oo/ 9o	-	-	5o	-	-					
41	P.M.	29	35	41	83	210/110	-	-	6o	-	-	1015				
42	F.H.	o	o	37	75	195/120	6oo	-	-	-	-					
43	F.G.	o	o	3[illegible]	3o	165/115	2oo	125	34	1,o	2o5	1025				2/ 6
44	K.L.	o	2	-	61	17o/ 8o	7oo	833	49	-	-			11	9	115/12
45	M.F.	o	o	1[illegible]	7o	1[illegible]o/1oo	-	-	57	o,72	-			11	9	338/7o
46	N.K.	5		34	71	19o/ [illegible]	-		[illegible]	1,[illegible]	-					37/82
47	S.H.	o	o	7o	81	1 o/1[illegible]	[illegible]	-	-	1,3	-					6/22
48														[illegible]	22	8/25
49	H.H.	o	4	39	41	17o/11o	2[illegible]	-	-	-	-			11	15	34/62
5o	B.K.	14	37	58	7[illegible]	21o/1oo	42o	[illegible]	54	1,4	174					
51	D.H.	o	22	5o	53	18o/13o	37o	-	-	-	-			4	13	2/ 4
52	F.M.	o	2o	3o	63	19o/12o	-	-	57	-	-	1015				
53	S.A.	13	34	6o	74	22o/1[illegible]	-	-	54	-						
54	S.P.	3o	56	53	58	18o/11o	58o	1oo	25	1,3	-					9/16
55	G.A.	38	55	69	56	1[illegible]o/11o	[illegible]	2[illegible]	3o	1,1	27o					16/37
56	B.B.	o	o	45	71	195/1[illegible]	-	-	[illegible]	[illegible],7						16/42
57	S.R.	o	18	4o	4o	13o/ 9o										
58	A.H.	9	37	48	66	2oo/ 7o	3[illegible]o	1oo	78	1,o	29o					4o/8o
59	M.F.	o	1o	26	82	19o/ 9o	[illegible]	[illegible]	3[illegible]					13		19/35
6o	P.M.	o	o	o	12	11o/ 8o								54	23	3o/91

B.M.	o	o	17	7o	115/ 75							54	27	28/36
W.A.	4o	48	-	57	19o/12o	47o	125	42	1,7	292				3o/55
L.M.	3o	52	47	62	15o/ 7o	33o	1oo	38	-	-				
S.A.	o	o	4o	44	15o/ 95	-	-	41	1,2	244				7/23
B.H.	o	o	3o	68	21o/12o	-	-	42	-					31/48
B.M.	27	22	25	75	185/11o	-	-	48	-	285		11	9	16/29
	o	o	o	28	13o/ 9o									
E.M.	19	19	31	8o	12o/ 8o	-	-	52	-					12o/14o
M.A.	7	8	74	68	16o/ 9o	-	1oo	52	1,o	-		11	7	22/52
G.M.	o	o	17	63	19o/1oo	47o	125							
B.B.	15	16	4o	77	2o5/1o5	385	1oo	35	-	2o5				55/91
H.R.	o	o		61	18o/1oo	-	-	52	-	215		18	11	1o/3o
B.I.	o	1o	39	6o	18o/12o	45o	1oo					11	11	4o/79
R.A.	14	14	19	61	17o/ 95	417	1oo	42		228		7	9	
G.I.	3o	3o	57	18	12o/ 8o	275	125	41						44/76
G.E.	o	o	29	66	16o/ 9o	25o	166	35	o,7	-				71/78
D.A.	19	19	38	56	16o/11o	28o	1oo		1,6					11/27
W.F.	o	15	53	61	155/1oo	33o	1oo	-	1,4	12o				1o/24
H.O.	o	o	65	59	155/1oc	6co	1oo	-	1,o	34o		16	9	23/5o
H.A.	15	18	17	7o	15c/ 9o	38o	1oo	-	1,2			9	4,5	4/11
P.M.	o	6	29	.7	17o/1oo	42c	1oc	51	1,o8	182				112/12o
G.H.	o	o	o	-	1oo/ 6o	-	1oo	45	2,4	-		11	11	
F.H.	18	2o	15	77	16o/ 9o	39o	1oo	39	1,35	32o		9		3o/35
M.J.	o	o	28	76	1oo/ 65	-	1oo	-	1,o6	2o3				
McG.	o	3o	1o	7o	16o/ 9o	25c	-		1,55	21o				21/5o
N.H.	26	2o	-	48	2oo/12o	45c	125		1,15	2o5				14o/14c
B.J.	o	o	-	48	2oo/1o5	38o	2[illegible]	7[illegible]	1,4	225				2o/42
H.M.	o	o	3o	82	16o/ 8o	24o	333	-	-	18o				
L.K.	o	o	o	76	14o/ 8o	-	-	-	-	23o				
G.P.	24	21	3o	68	16o/ 9o	22o	1oc	42	1,3	27o				29/58

R.M.	o	o	6o	49	16o/ 9o	385	166	21	1,55	195				
L.R.	o	o	52	73	2oo/ 9o					2o3		15	6	
S.M.	6	11	6o	47	17o/ 75					25o		22	22	7/24
P.M.	12	18	65	68	18o/ 9o			45						7o/11o
B.K.	25	25	6o	77	185/1oo			71						33/72
N.E.	3o	38	55	57	185/ 96									
S.H.	o	14	65	45	12o/ 8o			45						
K.A.	o	1o	47	72	18o/ 85									2/ 8
W.E.	o	27	37	77	19o/ 9o			53	1,32					4o/8o
oK.F.	1o	17	3o	78	18o/1oo			34				4	9	17/39
1D.U.	o	o	16	89	22o/11o			52	1,24	255				12/3o
2S.A.	1o	o	4o	65	21o/1oo			45	1,22	166		9	11	17/44
3G.G.	5o	42	44	75	18o/ 95			3o	1,o6	198		4	7	
4B.E.	4o	34	37	28	17o/1o5			33	o,95	28o				6/17
5B.H.	o	1o	2o	71	18o/ 95			43	1,45	196				44/9o
6R.M.	o	26	4o	78	18o/ 95			55	1,2	27o				26/45
7R.S.	2o	16	1o	29	125/ 8o									9/22
8G.G.	8	1o	-	78	12o/17o			6o				4o	4o	28/47
9D.W.	4o	5o	,,	79										
oK.B.	o	o	46	64	185/ 9o			49		32o				27/51
1S.F.	25	55	5o	79	18o/ 95			43	1,23	179				2/ 4
2S.G.	o	o	44	7o	15o/ 9o			49	1,o	3o8				21/84
3B.S.	3o	42	35	64	18o/1oo			44	1,3	217				1o/26
4E.K.	o	o	2o	78	17o/ 9o			54	o,88	225		7	1o	6/12
5S.B.	33	31	33	93	16o/85			32	1,o5	2o3				45/9o
6L.M.	13	6	26	71	18o/1oo			52		276				12/33
7S.J.	o	24	47	6o	13o/85							13	11	5/ 8
8W.R.	31	37	66	76	2o5/1oo			22	2,66	273		7o	15	1o8/151
9H.W.	o	o	3o	92	19o/1o5			79	1,1	156				5o/1o5
6S.S.	o	16	3o	68	165/1oo			53	1,34	295		7	2	8/21

121	H.A.	0	30	37	77	165/ 95	
122	D.H.					180/ 95	
123	M.M.	46	55	59	65	190/105	
124	G.A.	0	30	50	56	160/105	
125	G.H.	19	1	35	92	185/ 90	
126	H.G.	0	0	10		125/ 80	
127	R.M.	0	0	0		120/ 90	
128	F.J.	0	40			120/ 85	
129	K.A.	0	30	23		120/ 85	
130	R.D.	28	30	0		125/ 80	
131	G.R.	0	0	14		115/ 80	
132	R.H.	0	12	17		120/ 80	
133	E.K.	6	12	12		115/ 85	
134	S.R.	0	20	0		125/ 90	
135	P.R.	0	0	15		120/ 80	
136	S.T.	14	40	0	30	125/ 85	

51	1,44	150			43/92
92	1,38	215			4/12
50	1,06	190	12	16	9/20
79	1,7	225	10	7	47/80

Das Alter der Patienten von Nr.126 bis 135 (einschl.) betrug ca. 25 Jahre

Literaturverzeichnis

1) Liebegott G. Dtsch.med.J. 13 (1962) 379

2) Kannel W.B. et al. Schweiz. med. Wschr. 95 (1965) 18

3) Moeller J. Medizin der Gegenwart 10 (1970) 1430

4) Moeller J. Medizin der Gegenwart 11 (1970) 1594

5) Noelle R. Die Therapie der essentiellen Hypertonie i.d. Praxis. Ärztl. Fortbild. 17 (1967) 6

6) Kuhlmann H. Mehnert H. Zur Beeinflussung des Blutdrucks durch Nephropathie bei Diabetikern. Klin. Wschr. 47 (1969) 276

7) Sidney Pell Ph.D. und C.Anthony D'Alonzo Some aspects of hypertension in diabetes mellitus J. Am. Med. Ass. Vol. 202 Nr. 1 (1967) 104

8) Schettler G. Arteriosklerose, Thieme-Verlag 1961

9) Gerlach U. Zur Pathogenese der Arteriosklerose Therapiewoche 19 (1969) 59

10) v.Noorden C. Lehrbuch der Zuckerkrankheiten 1927 Berlin

11) Evelyn K.J. Americ. J. Med. Sci. 214 (1947) 312

12) Junge-Hülsing Vortrag 1970 in Wiesbaden (7. Fortbildungstagung d. Verbandes dtsch. Badeärzte) aus "refero med"

13) Jipp P. (Kiel) "refero med", Bayer-Kongress-Sofortdienst

14) Hauss W. Lehrbuch der Inn. Med.
Lehmann-Verlag 1966

15) Pischinger A. Krebs und Abwehreinrichtungen d.Organism.
Krebsarzt, Heft 5, 21. Jahrgang (1966)

16) Pischinger A. Theoret.Grundlagen d.Herderkrankungen
"Materia Medica Nordmark"
Juli 1966 (S 441)

17) Pischinger A. Physikalische Medizin und Rehabilitation
10 (1969) 54

18) Arnold O.H. Herz- und Kreislaufstörungen bei Infektionskrankheiten. Handbuch der inneren Med. Bd 9/4 Berlin 1960

19) Kellner G. Nachweis der Herderkrankungen und ihre Grundlagen. "Die Therapiewoche" 15, 24 (1965) 1267

20) Stadelmann E.
Hiller E. Untersuchungen über eine klinische Methode zur Testung d. Reaktionsfähigkeit d. weichen Bindegew. im Hinblick auf d. Herdwirkung.(Doktorarbeit)
Diss. Univ. München 1970

21) Hiller E. Autoreferate über Grundlagenforschung bei Herderkrankungen und aus der Praxis der Herderkrankungen. Dtsch. Arbeitsgemeinschaft f. Herdforschung D.A.H. e.V. 12 - 14 (April 1955)

22) Hiller E. Autoreferate zu "Reaktionsweisen bei Herderkrankungen" D.A.H. e.V. 24.Apr.1957

23) Hiller E. Beiträge zur Fokalpathologie Österreichische Zeitschrift f. Stomatologie 8/9 (1968)

24) Hiller E. Gesammelte Literatur: Ärztl. Praxis 84 (1970) 4509

25) Coombs R.R.A. Die Grundtypen allergischer Reaktionsbereitschaft, die zur Erkrankung führen. Triangel: Immunologie und Medizin 9, 2 (1969) 43 - 47 (Originalarbeit)

26) Eger W. "Herdgeschehen in neuer Sicht" Materia Medica Nordmark XIII/10 (1961)

27) Eger W. Theorie des Herdgeschehens. Ärztl. Praxis XVII, Jahrgang Nr. 2, Jan. 1965

28) Eger W. Herdgeschehen als allgemein pathogenet. Prinzip. "Therapiewoche" 15, 23 (1965) 1223

29) Schmid F. Staffelung immunolog. Abwehrvorgänge Sonderdruck "Dtsch. Ärzteblatt - Ärztliche Mitteilungen" 63. Jahrgang/ Heft 52-53, S 3009-3016, Dez.1966

30) Haurowitz F. Struktur und Bildung der Antikörper Vortrag im Behringer-Werk, Mitteilungen Heft 45 (1966) 37 - 54

31) Rother K. Autoaggression gegen Niere, Med.Welt Nr. 22 (1970) 1024 - 1032

32) Rother K. Glomerulonephritis und nephrotische Syndrome "Therapiewoche" Heft 11 (1971) 826 - 834

33) Miehlke K. Differentialdiagnost. Erwägungen beim Einsatz immunsuppressiver Substanzen und basistherapeutischer Maßnahmen in der Behandlung der chron. Polyarthritis. "Therapiewoche" Heft 51 (1970) 3407

34) Vorlaender K.O. Immunbiolog. Grundlagen "Therapiewoche" Heft 1 (1965) 3 - 5

35) Vorlaender K.O. Zur Klinik, Immunologie und Therapie d. Autoaggressionskrankheiten MMW 24 (1970) 1174 - 1175

36) Dixon F. und Mitarb. aus Miescher und Vorlaender K.O. Immunpathologie in Klinik und Forschung, II. Aufl. Thieme-Verlag (1961)

37) Schäfer H.E. A. Schäfer Sonderdruck zur Pathogenese der glomerulären Nierenerkrankungen

38) Cain H., Kraus B., Schäfer H.E. Befunde an der Niere mit maligner Hypertonie. DMW Nr. 2, 95.Jahrg. (1970) S 68 - 76

39) Black V., E.Hiller Ein experimenteller Beitrag zum Problem der Wechselwirkung von Herden und immunkompetenten Lymphocyten. Diss. Univ. München 1970

40) Jacherts D. Welche Möglichkeiten gibt es, unerwünschte Bildung von Antikörpern zu unterdrücken? Dtsch. med. J. Heft 12, 20 (1969) S. 394 - 397

41) Jacherts D. Informationsfluß bei der Antikörpersynthese. MMW 8 (1970) S 328 - 330

42) Frick F., Stickl H. Lymphocytentransformation bei multipler Sklerose. Untersuchungen mit Liquor cerebrospinalis, Immunglobulinen und encephalitogenen Protein. Sonderdruck aus Klin. Wschr. 46. Jhg. Heft 19 (1968) 1066-1067

43) Frick , Späth G. Angstwurm H. Immunsuppressive Therapie der multiplen Sklerose. MMW 7 (1971) 221 - 222

44) Fowler J.,Ch.Morris and Th.Whitley Lymphocyte transformation in ms induced by cerebrospinal fluid. New Engl. J. Med. 275 (1966) 1041

45) Pfeiffer E.F. und H.E. Bruch Über den Nachweis von Autoantikörpern gegen menschl. Nierengewebe bei Nieren- und Hochdruckkranken mit Kolloidium-Partikel Reaktion. Arch. klin. Med. 199 (1952) 613

46) Lerner R.A. and J.F. Dixon J. Immunol. 100 (1968) 1277

47) Lachmann P.J., H.J. Müller-Eberhard H.G. Kunkel, F. Paronetto The localization of in vivo bound complement in tissue sections. J. exp. Med. 115 (1962) 63

48) Ricker D. DMW 11 (1971) 1840

50) Sarre H.	Arterielle Hypertonie Kurzmonographien Sandoz 1, 1971
51) Alexander M., v.Kress H.	Internist (Berlin) 6 (1965) 391
52) Heimsoth V.	DMW 90 (1965) 1209
53) Sturm A.	Streptokokkeninfekte bei Hypertonikern, DMW 16 (1969) 835
54) de Weck A.L.	Was ist ein Antigen? DMW 3 (1967) 122 - 126
55) Landsteiner K.	The specifity of allergic reactions (Boston 1945)
56) Landsteiner K.	The specifity of serologique reactions (Haward U.P. 1946)
57) Coons A.H.	Die vielen Gesichter der Antikörper. Vortrag anläßl. d. Verleihung d. Emil von Behringer-Preises, Sonderdruck 1967
58) Stickl H., J. Engelhardt	Die Leukocytolyse als Zeichen der spez. Reaktionsfähigkeit der Gewebe auf Vaccine Virus nach d. Pockenschutzimpfung. Zeitschr. f. Hygiene 151 (1965) 111 - 148
59) Günther O.	Einführung in die Immunologie Hippokrates-Verlag 1969
60) Biozzi G.	Originalarbeit über das Immunocytenadhärenzphänomen (ICA) 1964

61) Kalbak K. — The antistreptolysin reaction in technique. The State Serum Institute, Kopenhagen 1947

62) Scheiffarth F., Legler F. — Serologische und klinische Erfahrungen mit dem Antistreptolysintiter beim akuten und chron. Gelenkrheumatismus. Ärztl. Wschr. 6 (1951) 660

63) Shier K. — Med. News 367 (1969) 4

64) Lange K. — Bakterienbestandteile als Ursache der Glomerulonephritis. J. amer. med. Ass. 208, 10 (1969) S.1786

65) Marguth F. — Mündl. Mitteilung 1970

66)

67) Irmscher K. — Die diabet. Nephropathie in: Diabetes im Bild Sonderdruck: Farbwerke Hoechst AG

68) Böke W. — "Allergie", Sonderdruck Dtsch. Ärzteblatt in ärztl. Mitteilungen 66.Jhg. 2 (1969) 71 - 74

69) Brocklehurst W.E. — Pharmakological mediators of hypersensivity reactions Clin. aspects of immunology Oxford (1968) 611

70) Markowitz A.S. — J. Immunol. 92 (1964) 565

71) Haferkamp O. — Morphol. u. Pathogenese d. Autoaggressionskrankh. Die Med.Welt 22 (1970) 999 -1003

Herrn Prof.Dr.E.Hiller danke ich für die Überlassung des Themas und die stete Hilfsbereitschaft während der Durchführung der Arbeit.

Für die Bereitstellung des Labors und die Anregungen bei der Durchführung der Versuche gilt mein Dank Herrn Professor Dr.H.Stickl.

Herrn Professor Dr.F.Marguth bin ich zu besonderem Dank verpflichtet für die Möglichkeit der Bearbeitung des neurochirurgischen Krankengutes.

Lebenslauf

Am 13.September 1946 wurde ich als Sohn des Dr.med. Erwin Hiller und seiner Ehefrau Erika, geb.Grass in München geboren.

Die Volksschule besuchte ich von 1952 bis 1957 in Grünwald b.München, trat dann in die Frühlings - Oberrealschule in München ein und wechselte später auf das Rupprecht-Gymnasium in München über, an dem ich 1966 das Abitur ablegte.

Mein Studium begann ich zum Wintersemester 1966/67 an der Universität München. Das Vorphysikum und das Physikum bestand ich ebenfalls an der Universität München 1968 und 1969. Auch während des klinischen Studiums verblieb ich in München und lege das Medizinische Staatsexamen zum Sommersemester 1972 ab.